

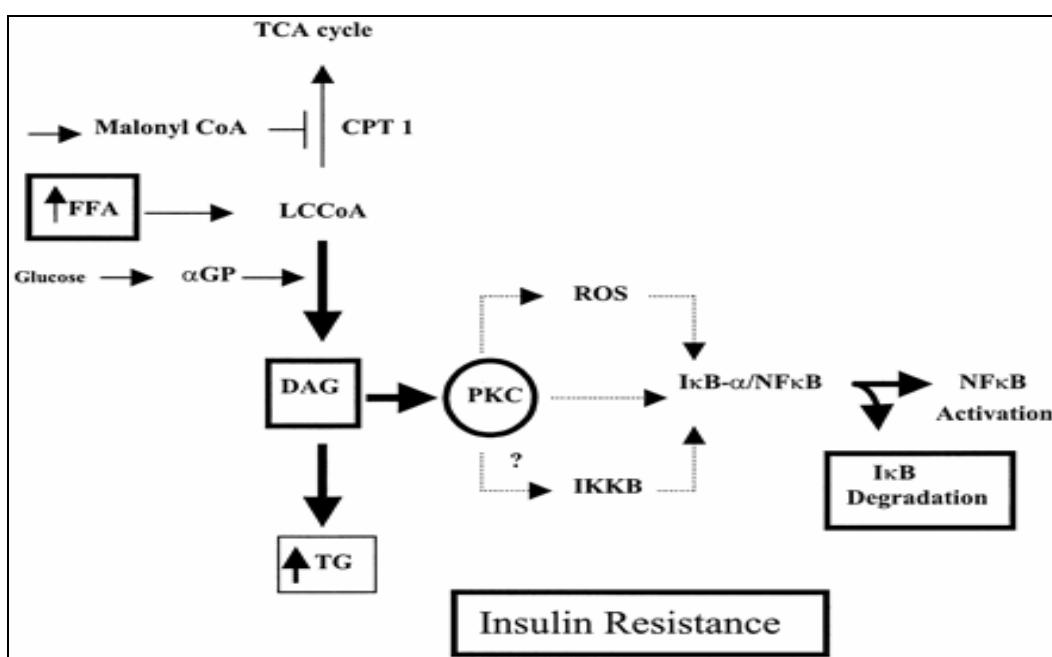


ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: Η επίδραση της διαίτας και της άσκησης στα ενδομυϊκά λιποειδή σε διαβητικούς ασθενείς



Υποθετικό σχήμα ενδομυϊκών μεταβολών που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση (Itani et al, 2002).

ΠΕΡΠΕΡΙΔΗ ΜΑΡΙΑ

ΑΜ: 424518

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΚΑΒΟΥΡΑΣ Α. ΣΤΑΥΡΟΣ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ

**ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: ΣΥΝΤΩΣΗΣ ΛΑΜΠΡΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΚΡΑΝΙΟΥ ΓΙΩΡΓΟΣ, ΕΠΙΣΤ. ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ**

ΑΘΗΝΑ 2006

Η πτυχιακή εργασία που ακολουθεί πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, υπό την επίβλεψη του κυρίου Κάβουρα Σταύρου, Λέκτορα της σχολής. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω θερμά για την πολύτιμη βοήθειά του, τις χρήσιμες παρατηρήσεις του και τον πολύτιμο χρόνο που μου αφιέρωσε για τη δημιουργία της. Χαίρομαι ιδιαίτερα που είχα την ευκαιρία να συνεργαστώ για άλλη μία φορά μαζί του.

Παράλληλα θα ήθελα να ευχαριστήσω Κώστα Αναστασίου, υποψήφιο διδάκτορα του Πανεπιστημίου, για την πολύ καλή συνεργασία που είχαμε και για την βοήθεια που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια του προγράμματος. Η βοήθεια του ήταν σημαντική.

Οφείλω επιπλέον να ευχαριστήσω την συμφοιτήριά μου Γιάννα Ράπτη τόσο για την άψογη συνεργασία μας, όσο και για την ψυχολογική και υλική υποστήριξη που μου προσέφερε.

Ευχαριστώ πολύ όλους τους εθελοντές που έλαβαν μέρος στην παρούσα έρευνα και οι οποίοι ολοκλήρωσαν επιτυχώς το πρόγραμμα παρέμβασης. Η συνεργασία μας ήταν άψογη.

Τέλος, ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω στον Χρίστο Γεωργίου για την συμπαράστασή του, αλλά κυρίως στην μητέρα μου, η οποία στέκεται δίπλα μου σε κάθε μου βήμα, με υποστηρίζει και με βοηθά απεριόριστα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα ενδομυϊκά λιποειδή παρουσιάζονται αυξημένα τόσο στους ασθενείς με διαβήτη τύπου II όσο και στους παχύσαρκους. Φαίνεται ότι η ινσουλινοαντίσταση που παρατηρείται στις δύο παραπάνω καταστάσεις είναι αποτέλεσμα της αυξημένης συσσώρευσης των ενδομυϊκών λιποειδών.

Ο σκοπός της συγκεκριμένης έρευνας ήταν η εφαρμογή ενός πιλοτικού προγράμματος απώλειας βάρους, μέσω δίαιτας, σε 4 παχύσαρκες γυναίκες, εκ των οποίων οι 3 είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, για την διερεύνηση της επίδρασης της απώλειας ενός ποσοστού της τάξης του 8-10% του αρχικού σωματικού βάρους στα ενδομυϊκά λιποειδή.

Η παρέμβαση περιελάμβανε εβδομαδιαίες συναντήσεις, διάρκειας μισής ώρας και εβδομαδιαία διαιτολόγια, ήπιας μορφής (ενεργειακό έλλειμμα 500 – 1000 θερμίδες). Η σύσταση της δίαιτας στηρίχθηκε στις τρέχουσες συστάσεις για διαβητικούς (<30% της ολικής ενέργειας σε λίπος, 15-20% πρωτεΐνη, 50 – 55% υδατάνθρακες). Πριν και μετά την παρέμβαση πάρθηκαν μυϊκές βιοψίες από τον τετρακέφαλο μυ για τον έλεγχο των ενδομυϊκών λιποειδών (τριγλυκεριδίων και διγλυκεριδίων). Για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης χρησιμοποιήθηκε το ομοιοστατικό μοντέλο (HOMA). Επιπλέον, έγιναν βιοχημικές αναλύσεις γλυκόζης, ινσουλίνης, λιπιδίων και αξιολογήθηκε η σύσταση σώματος πριν και μετά την παρέμβαση, με τη μέθοδο διπλής απορρόφησης ακτίνων X (DXA).

Υπήρξε μείωση στο ολικό σωματικό λίπος μετά την παρέμβαση ($p<0,05$) και βρέθηκε μία τάση συσχέτισης ανάμεσα στην ινσουλινοαντίσταση και το περιεχόμενο των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων ($R^2=0,39$, $p=0,097$). Η απώλεια βάρους δεν βελτίωσε την ινσουλινοαντίσταση ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην ινσουλινοαντίσταση και τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια ή ανάμεσα στα ενδομυϊκά λιποειδή και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή της πιλοτικής παρέμβασης απώλειας βάρους που πραγματοποιήθηκε στις 4 παχύσαρκες γυναίκες δεν έδωσε σημαντικά αποτελέσματα. Βέβαια, η ύπαρξη μίας τάσης συσχέτισης ανάμεσα στην ινσουλινοαντίσταση και το περιεχόμενο των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων είναι αρκετά σημαντική, κυρίως λόγω του μικρού ποσοστού της απώλειας βάρους (8,7% του αρχικού σωματικού βάρους) και του μικρού αριθμού του δείγματος.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 Γενικά περί παχυσαρκίας.....	1
1.1.1 Κύριες αιτίες της επιδημίας της παχυσαρκίας.....	2
1.1.2 Κατάταξη παχυσαρκίας.....	3
1.1.3 Συνέπειες στην υγείας λόγω υπερβολικού λίπους.....	4
1.2 Γενικά περί σακχαρώδη διαβήτη.....	4
1.2.1 Μη – ινσουλινοεξαρτώμενος Σακχαρώδης Διαβήτης (τύπου II).....	8
1.3 Πρόληψη και Θεραπεία Παχυσαρκίας και Σακχαρώδη Διαβήτη.....	10
1.4 Σχέση Παχυσαρκίας – Μη Ινσουλινοεξαρτώμενου Σακχαρώδη Διαβήτη.....	12
1.5 Σχέση Ινσουλινοαντίστασης με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II και Παχυσαρκία.....	13
1.6 Ινσουλινοαντίσταση και Έλλειψη Μεταβολικής Ευελιξίας.....	18
1.7 Ενδομυϊκά λιποειδή (τριγλυκερίδια και διγλυκερίδια) και Ινσουλινοαντίσταση.....	21
1.8 Μηχανισμοί συσχέτισης της συσσώρευσης των ενδομυϊκών λιποειδών (τριγλυκεριδίων και διγλυκεριδίων) με την ινσουλινοαντίσταση	29
1.9 Η επίδραση της απώλειας βάρους ή/και της άσκησης στα ενδομυϊκά λιποειδή και την ινσουλινοαντίσταση.....	35
1.10 Σκοπός και αναγκαιότητα της μελέτης.....	47
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	50
2.1 Συμμετέχοντες.....	50
2.2 Μεθοδολογία Παρέμβασης.....	50
2.3 Βιοχημική εκχύλιση λιποειδών – Πλεονεκτήματα και περιορισμοί.....	51
2.4 Εκτίμηση Ινσουλινοαντίστασης.....	54
2.5 Προσδιορισμός Φυσικής Δραστηριότητας.....	55
2.6 Μεθοδολογικοί περιορισμοί.....	56
2.7 Συμμετοχή Εθελοντών.....	57
2.8 Στατιστική Ανάλυση.....	58
3. Αποτελέσματα.....	59
3.1 Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά.....	59
3.2 Αξιολόγηση των μέσων τιμών των σημαντικότερων δεικτών πριν και μετά την παρέμβαση.....	59
3.3 Άλλες συσχετίσεις – Αποτελέσματα απλής παλινδρόμησης.....	66
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	73

4.1 Γενικά.....	73
4.2 Μέτρηση Βιοχημικών Δεικτών Αίματος πριν και μετά την παρέμβαση.....	75
4.2.1 Ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος.....	75
4.2.2 Ολική Χοληστερόλη , HDL και LDL Χοληστερόλη.....	78
4.2.3 Εκτίμηση της Ινσουλινοαντίστασης.....	79
4.3 Ολικό Σωματικό Λίπος.....	82
4.4 Ενδομυϊκά Λιποειδή.....	83
4.5 Ενδομυϊκά λιποειδή και Ινσουλινοαντίσταση.....	86
4.6 Επίλογος.....	90
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	93

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Γενικά περί παχυσαρκίας

Υπάρχουν περίπου 1 δισεκατομμύριο υπέρβαροι σε όλο τον κόσμο μεταξύ των οποίων τουλάχιστον τα 300 εκατομμύρια είναι παχύσαρκοι (WHO, 2003). Η παχυσαρκία παίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη διάφορων ασθενειών όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η υπέρταση, το έμφραγμα και διάφορες μορφές καρκίνου (WHO, 2003). Η συσχέτισή της με διάφορες ασθένειες έχει ως αποτέλεσμα να μειώνεται η ποιότητα ζωής των παχύσαρκων ατόμων.

Οι κύριες αιτίες της παχυσαρκίας είναι η συνεχώς αυξανόμενη πρόσληψη τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες, σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και σε σάκχαρα καθώς και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα (WHO, 2003).

Σήμερα, η παχυσαρκία επηρεάζει όλες τις ηλικίες και όλα τα άτομα όλων των κοινωνικοοικονομικών επιπέδων. Η παιδική παχυσαρκία αυξάνεται συνεχώς με την πάροδο του χρόνου. Σε όλο τον κόσμο εκτιμώνται 17,6 εκατομμύρια παχύσαρκα παιδιά κάτω των 5 ετών. Συνεχώς αυξάνονται τόσο τα παχύσαρκα παιδιά όσο και οι παχύσαρκοι έφηβοι. Η παχυσαρκία υπολογίζεται ότι κοστίζει περίπου 5-6% του ολικού προϋπολογισμού υγείας των διάφορων χωρών ενώ σε μερικές αγγίζει και το 7%. Τα ποσοστά αυτά υπερδιπλασιάζονται αν υπολογίσει κανείς και τις επιπλοκές υγείας που προέρχονται από την παχυσαρκία (WHO, 2003).

Το θέμα της παχυσαρκίας έχει απασχολήσει ιδιαίτερα τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο οποίος αναφέρει ότι η παχυσαρκία πλέον βρίσκεται σε μορφή επιδημίας. Τόσο στο 53^ο όσο και στο 55^ο συνέδριο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι επιστήμονες ασχολήθηκαν μεταξύ άλλων με την πρόληψη και τον έλεγχο της μη υγιεινής διατροφής, η οποία εκτός των άλλων οδηγεί στην παχυσαρκία, και με την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας (WHO, 2003).

Μεταξύ άλλων ανέφεραν τα εξής « Η υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία σχετίζονται ισχυρά με τα καρδιαγγειακά και στις εγκεφαλικές ασθένειες καθώς και με την υπερβολική πρόσληψη τροφίμων υψηλών σε λιπαρά, ζάχαρη και αλάτι. Γίνονται ακόμη πιο επικίνδυνες όταν συνδυάζονται με τις θανάσιμες συνέπειες του καπνίσματος και της υπερβολικής πρόσληψης

αλκοόλ. Η παχυσαρκία, ένα αποτέλεσμα της κατανάλωσης μη υγιεινής τροφής, αποτελεί από μόνη της ένα σοβαρό κίνδυνο για την υγεία. Όλοι αυτοί οι παράγοντες (χοληστερόλη, πίεση, κάπνισμα, αλκοόλ, παχυσαρκία και οι ασθένειες που σχετίζονται με αυτές) εμφανίζονται κυρίως στις πλούσιες κοινωνίες. Κυριαρχούν σε όλες τις μέσου και υψηλού εισοδήματος χώρες. Πραγματικά ανησυχητικό είναι το φαινόμενο ότι αρχίζουν να επικρατούν και στις αναπτυσσόμενες κοινωνίες, όπου δημιουργούν ένα διπλό βάρος στην κορυφή των μολυσματικών ασθενειών το οποίο πάντα ήταν θλιβερό για τις φτωχές χώρες».

1.1.1 Κύριες αιτίες της επιδημίας της παχυσαρκίας

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω δύο είναι οι κύριες αιτίες της ραγδαίας αύξησης της παχυσαρκίας: α) η αλλαγή της διατροφής και β) η μείωση της φυσικής δραστηριότητας.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η παχυσαρκία ορίζεται ως η κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπερβάλλον σωματικό λίπος, σε βαθμό που να επηρεάζει την υγεία και ευεξία του ατόμου. Η παχυσαρκία προκύπτει κυρίως από θετικό ενεργειακό ισοζύγιο.

Η ενεργειακή ισορροπία καθορίζεται από την πρόσληψη θερμίδων και τη φυσική δραστηριότητα. Οι μεταβολές στην κοινωνία και στη διαθεσιμότητα της τροφής σε όλο τον κόσμο οδήγησαν στην ανάπτυξη της επιδημίας της παχυσαρκίας. Η οικονομική ανάπτυξη, η αστικοποίηση και η μεγέθυνση των αγορών τροφίμων φαίνονται να είναι οι κύριες αιτίες για την επιδημία της παχυσαρκίας (WHO, 2003).

Το εισόδημα των σύγχρονων ανθρώπων αυξήθηκε πολύ ενώ οι πληθυσμοί έγιναν περισσότερο αστικοί με αποτέλεσμα η διατροφή από υψηλή σε σύνθετους υδατάνθρακες να είναι πλέον υψηλή σε λίπος, κυρίως κορεσμένο, και σε απλά σάκχαρα.

Επιπλέον μεγάλες αλλαγές παρατηρούνται και ως προς τη φυσική δραστηριότητα, αφού αυτή μειώθηκε κατακόρυφα. Αυτό προέκυψε διότι μειώθηκαν οι χειρωνακτικές εργασίες, αυξήθηκε η χρήση ηλεκτρικών συσκευών, αυξήθηκε δηλαδή ο αυτοματισμός, ενώ παράλληλα οι μετακινήσεις έγιναν ευκολότερες με τα διάφορα μέσα μεταφοράς, με αποτέλεσμα η ζωή των σύγχρονων ατόμων να μετατραπεί σε πλήρως καθιστική (WHO, 2003).

1.1.2. Κατάταξη παχυσαρκίας

Η κατάταξη των ατόμων σε υπέρβαρα και παχύσαρκα γίνεται με τον υπολογισμό του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), δηλαδή το βάρος (σε κιλά) δια το ύψος (σε μέτρα) στο τετράγωνο και μονάδες μέτρησης τα kg/m^2 . Όταν ο δείκτης έχει τιμή από 18,5 έως 25 kg/m^2 υποδηλώνει φυσιολογικού βάρους άτομο. Ένα άτομο κατατάσσεται υπέρβαρο όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος από 25 kg/m^2 ενώ ένα άτομο είναι παχύσαρκο όταν έχει ΔΜΣ μεγαλύτερο από 30 kg/m^2 (WHO, 1997).

Άτομα μέσης ηλικίας με αυξημένο ΔΜΣ βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών στην υγεία τους. Πρόσφατες έρευνες καταδεικνύουν ότι τα παχύσαρκα παιδιά έχουν μεγάλη πιθανότητα να εξελιχθούν σε παχύσαρκους ενήλικες και να αναπτύξουν καταστάσεις όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση, καρδιοπάθεια και σακχαρώδη διαβήτη σε νεαρότερη ηλικία και σε πιο σοβαρή μορφή σε σχέση με τους παχύσαρκους ενήλικες οι οποίοι είχαν φυσιολογικό βάρος όταν ήταν παιδιά (WHO, 2003).

1.1.3 Συνέπειες στην υγεία λόγω υπερβολικού λίπους

Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) προκαλεί διάφορες επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση, στη χοληστερόλη, στα τριγλυκερίδια και στην ινσουλινοαντίσταση. Ορισμένα προβλήματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία (υπερβάλλον σωματικό λίπος) περιλαμβάνουν αναπνευστικές δυσλειτουργίες, χρόνια μυοσκελετικά προβλήματα, δερματικά προβλήματα και αναπαραγωγικά προβλήματα. Επιπλέον, αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του στήθους, του προστάτη, των νεφρών, της χολής, του ενδομητρίου και του παχέος εντέρου. Η χρόνια παχυσαρκία οδηγεί στην ανάπτυξη της οστεοαρθρίτιδας, κύρια αιτία δυσκινησίας των ενηλίκων (WHO, 2003).

Παρά το γεγονός ότι η παχυσαρκία θεωρείται ως μία χρόνια ασθένεια από μόνη της, αποτελεί επιπλέον έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη και άλλων χρόνιων ασθενειών μαζί με το κάπνισμα, την υψηλή αρτηριακή πίεση και την υψηλή χοληστερόλη.

Τα κύρια προβλήματα υγείας που προκαλεί είναι τέσσερα: α) καρδιαγγειακά νοσήματα, β) καταστάσεις που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, γ) διάφοροι τύποι καρκίνου, κυρίως αυτοί που σχετίζονται με τις ορμόνες και ο καρκίνος του παχέος εντέρου και δ) τα νοσήματα της χοληδόχου κύστης.

1.2 Γενικά περί σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία μεταβολική διαταραχή, η οποία περιλαμβάνει μία ομάδα ασθενειών και χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος (υπεργλυκαιμία) (Alberti et Zimmet, 1998, Peter et al, 2003). Η παρατηρούμενη υπεργλυκαιμία οφείλεται είτε στη μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, είτε στην ελαττωματική δράση της, είτε και στα δύο. Έτσι, το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση υπεργλυκαιμίας και, σε προχωρημένο στάδιο, η εμφάνιση διαβήτη (Peter et al, 2003).

Οι κύριες δράσεις της ινσουλίνης σε ένα υγιή οργανισμό αναφέρονται παρακάτω:

- Διεγείρει κυρίως τα μυϊκά κύτταρα, αλλά και τα λιποκύτταρα, ώστε να προσλαμβάνουν γλυκόζη από το αίμα.
- Προάγει την αποθήκευση της γλυκόζης, υπό μορφή γλυκογόνου, στα μυϊκά και ηπατικά κύτταρα. Βέβαια, τα ηπατικά κύτταρα προσλαμβάνουν τη γλυκόζη χωρίς τη βοήθεια της ινσουλίνης, αλλά στη συνέχεια την αποθηκεύουν υπό μορφή γλυκογόνου ή τη μεταβολίζουν για παραγωγή ενέργειας, απαραίτητως παρουσία ινσουλίνης.
- Προάγει στα ηπατικά κύτταρα και στα λιποκύτταρα τη σύνθεση, από την προσλαμβανόμενη γλυκόζη, εστεροποιημένων ελεύθερων λιπαρών οξέων (τριγλυκεριδίων) και την αποθήκευση των τριγλυκεριδίων αυτών στα λιποκύτταρα.
- Η οξείδωση της γλυκόζης για την παραγωγή ενέργειας στα μυϊκά κύτταρα, στα ηπατικά κύτταρα αλλά και σε άλλα κύτταρα εξαρτάται από την παρουσία ινσουλίνης.
- Δρα κατά την μεταγραφή και μετάφραση του RNA και προάγει τη μετάφραση των πρωτεϊνών.
- Παρουσιάζει αυξητικές ιδιότητες, προάγοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Η ινσουλίνη διεγείρει τα κύτταρα – στόχους, τα οποία δέχονται τη διέγερση μέσω των ειδικών υποδοχέων που διαθέτουν. Οι υποδοχείς των κυττάρων – στόχων που δεσμεύουν την ινσουλίνη είναι πρωτεϊνικοί σχηματισμοί, οι οποίοι βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη, όπου συντίθενται, καταστρέφονται και αναπαράγονται.

Ο σακχαρώδης διαβήτης δεν είναι μία μοναδική ασθένεια αλλά μία ομάδα αιτιολογικά διαφορετικών μεταβολικών διαταραχών. Επιπλέον, θεωρείται μία από τις κύριες αιτίες αύξησης της θνησιμότητας παγκοσμίως (Peter et al, 2003).

Κοινά συμπτώματα του σακχαρώδη διαβήτη αποτελούν ο λήθαργος λόγω της υπεργλυκαιμίας, η πολυουρία, η πολυδιψία, η απώλεια βάρους, η θολή όραση και η ευαισθησία στις μολύνσεις. Η σοβαρής μορφής υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε υπεροσμωτικό σύνδρομο και η ανεπάρκεια ινσουλίνης σε κετοξέωση. Η χρόνια υπεργλυκαιμία μπορεί να προξενήσει μακροχρόνιες βλάβες σε πολλά κύτταρα και σε διάφορους ιστούς.

Οι μακροχρόνιες βλάβες του διαβήτη είναι:

- ✓ Μακροαγγειοπάθεια: ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσος, έμφραγμα, περιφερική αγγειακή νόσο.
- ✓ Μικροαγγειοπάθεια: νεφροπάθεια.
- ✓ Νευροπάθεια: περιφερική νευροπάθεια, ασθένεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος
- ✓ Καταρράκτης
- ✓ Σύνδρομο του διαβητικού ποδιού
- ✓ Καρδιοπάθεια

Όπως αναφέρθηκε, ο διαβήτης χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία. Υπάρχουν, όμως, και άλλα κριτήρια για την διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη. Τα κριτήρια αυτά αναφέρονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και συγκεντρώνονται στον παρακάτω πίνακα (Definition, Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, WHO, Geneva, and the “International Diabetes Federation IGT/IFG Consensus Statement”).

Συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα (mg * dl⁻¹)**Σακχαρώδης Διαβήτης:**

Νηστείας	>126
----------	------

H'	>200
-----------	------

2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη

ή και τα δύο

Διαταραγμένη Ανοχή Γλυκόζης(IGT):

Συγκέντρωση νηστείας	<126
----------------------	------

Και	>140 και
------------	----------

2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη	<200
------------------------------------	------

Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας(IFG):

Νηστείας	>110 και <126
----------	---------------

2 ώρες (αν μετρηθεί)	<140
----------------------	------

Για επιδημιολογικές ή πληθυσμιακές μελέτες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο οι τιμές της γλυκόζης νηστείας ή η τιμή 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη. Για κλινικούς σκοπούς, όμως, η διάγνωση του διαβήτη πρέπει πάντα να επιβεβαιώνεται επαναλαμβάνοντας τη μέτρηση κάποια άλλη μέρα.

Πίνακας 1: Βιοχημικά κριτήρια για την διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη, την διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης και την διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας.

“Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications”, WHO Geneva and the “International Diabetes Federation IGT/IFG Consensus Statement”

Για την διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη, χρησιμοποιείται η από το στόμα δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT). Κύρια χρήση της αποτελεί η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη, κυρίως, όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι αμφισβητούμενα, κατά την εγκυμοσύνη, ή σε επιδημιολογική έρευνα για την ανίχνευση διαβήτη και διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης (IGT) (Albetri et Zimmet, 1998).

1.2.1 Μη – ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ (τύπου II)

Υπάρχουν δύο πιο συχνοί τύποι σακχαρώδη διαβήτη: ο ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ (τύπου I), ο οποίος χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των β – κυττάρων του παγκρέατος και ο μη – ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ (τύπου II).

Ο μη – ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ (τύπου II), οφείλεται στην μειωμένη ευαισθησία της ινσουλίνης, όπου αρχικά για να ξεπεραστεί η υπεργλυκαιμία παρουσιάζεται υπερέκκριση ινσουλίνης, η οποία τελικά οδηγεί σε σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II εμφανίζεται περισσότερο σε άτομα στα οποία υπάρχει οικογενειακό ιστορικό της νόσου (ισχυρός γενετικός προκαθορισμός), σε άτομα με υπέρταση και σε άτομα συγκεκριμένων εθνικοτήτων. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη αυξάνει με την παρουσία οικογενειακού ιστορικού, παχυσαρκίας ($\Delta M\Sigma > 25 \text{ kg/m}^2$ ή $\geq$ με το 20% του ιδανικού βάρους του κάθε ατόμου) , με ηλικία άνω των 45 ετών, προηγούμενη ταυτοποίηση IFG ή IGT, υπέρταση ($\geq$ από το 140/90 mm Hg για τους ενήλικους), χαμηλά επίπεδα HDL – chol ($\leq$ με 1 mmol/l) και υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων ($\geq$ από 2,3 mmol/l), μειωμένη φυσική δραστηριότητα, ιστορικό διαβήτη κύησης ή κυοφορία παιδιού με βάρος περισσότερο από 4,5 κιλά.

Τα γενικά χαρακτηριστικά των δύο πιο συχνών τύπων διαβήτη παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Χαρακτηριστικά	Διαβήτης τύπου I	Διαβήτης τύπου II
Έτη εμφάνισης	<35	>35
Γενετική προδιάθεση	Χαμηλή	Υψηλή
Αντισώματα β-κυττάρων	Ναι (90 – 95%)	Όχι
Εμφάνιση σώματος	Κανονικό ή λεπτό	Παχύσαρκο
Ινσουλίνη πλάσματος	Χαμηλή	Υψηλή
C – πεπτιδίο	Απόν	Υψηλό
Μεταβολικό ελάττωμα	Ανεπάρκεια ινσουλίνης	Μεταβολικό σύνδρομο με ↓ ευαισθησία ινσουλίνης
Θεραπεία ινσουλίνης	Απαραίτητη	Ανάλογα
Φάρμακα	Δεν βοηθούν	Βοηθούν

Πίνακας 2: Γενικά χαρακτηριστικά Διαβήτη Τύπου I και Τύπου II.

WHO, 2002

Τα εργαστηριακά ευρήματα της διάγνωσης διαβήτη είναι:

- ✓ Υπεργλυκαιμία
- ✓ Υπερλιπιδαιμία
- ✓ Υψηλά επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος και c – πεπτιδίου
- ✓ Ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης
- ✓ Ινσουλινοαντίσταση

1.3 Πρόληψη και Θεραπεία Παχυσαρκίας και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II.

Καθώς αυξάνει ο αριθμός των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη παγκοσμίως, η ασθένεια απασχολεί όλα τα κράτη καθώς χορηγείται ένα συνεχώς αυξανόμενο χρηματικό ποσό από τους εθνικούς προϋπολογισμούς υγείας στη συγκεκριμένη ασθένεια. Χωρίς πρόληψη, η επιδημία του διαβήτη θα συνεχίσει να αυξάνεται. Ακόμη χειρότερα, τα επόμενα 25 χρόνια, ο διαβήτης πρόκειται να γίνει παγκοσμίως μία από τις κύριες ασθένειες που μπορούν να οδηγήσουν σε ανικανότητα ή ακόμη και στο θάνατο. Απαιτείται λοιπόν άμεση δράση ώστε να σταματήσει η επιδημία του διαβήτη και να δημιουργηθεί μία στρατηγική θεραπείας αποτελεσματικού κόστους ώστε να αντιστραφεί αυτή η τάση (WHO, 2002).

Όσο αφορά την πρόληψη ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη υπάρχει η πρωτογενής θεραπεία και πρόληψη (της ίδιας της νόσου) και η δευτερογενής θεραπεία ή πρόληψη (καταστάσεων που μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη και εξέλιξή της) (WHO, 2002).

- Η πρωτογενής θεραπεία προστατεύει τα άτομα να αναπτύξουν διαβήτη. Έχει σκοπό να μειώσει ή να καθυστερήσει τόσο την ανάγκη για την φροντίδα του διαβήτη όσο και την ανάγκη για τη θεραπεία των επιπλοκών της νόσου. Κάτι τέτοιο μπορεί να πραγματοποιηθεί με αλλαγές στον τρόπο ζωής (κατάλληλη διατροφή, αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και μείωση του σωματικού βάρους) μέσω συνεχιζόμενων εκπαιδευτικών προγραμμάτων. Αυτές οι αλλαγές στην διατροφή και στην φυσική δραστηριότητα πρόκειται να μειώσουν την παχυσαρκία, τα καρδιαγγειακά και ορισμένες μορφές καρκίνου.
- Η δευτερογενής θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει νωρίτερα. Η θεραπεία της υπέρτασης και των υπερλιπιδαιμιών μαζί με τον έλεγχο της γλυκόζης μπορούν να μειώσουν τους κινδύνους επιπλοκών και να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου. Παράλληλα ο καθημερινός έλεγχος μπορεί να προστατεύσει το άτομο από τις ασθένειες των ματιών. Ο έλεγχος της πρωτεϊνουρίας μπορεί να γλιτώσει τον ασθενή από πιθανή νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον ένα άλλο δευτερογενές μέτρο πρόληψης αποτελεί η διακοπή του καπνίσματος. Το κάπνισμα σχετίζεται με χαμηλό έλεγχο της γλυκόζης αίματος ενώ παράλληλα σχετίζεται με την υπέρταση και με τα καρδιαγγειακά.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η αποτελεσματική θεραπεία για τους υπέρβαρους που βρίσκονται σε κίνδυνο απαιτεί μακρόχρονη προσπάθεια. Αυτή περιλαμβάνει διατήρηση ή απώλεια βάρους, πρόληψη και έλεγχο ανάπτυξης της νοσηρότητας. Η προσπάθεια πρέπει να περιλαμβάνει τη στήριξη του οικογενειακού περιβάλλοντος και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Ορισμένα σημεία κλειδιά είναι:

- ✓ Η δημιουργία περιβάλλοντος στήριξης και η προώθηση της διαθεσιμότητας και της επιλογής τροφίμων χαμηλών σε λιπαρά και υψηλών σε φυτικές ίνες καθώς και η προώθηση της φυσικής δραστηριότητας.
- ✓ Η προώθηση υγιών συμπεριφορών ώστε να υποστηρίζονται, να κινητοποιούνται και να μπορούν να χάσουν βάρος μέσω:
 - Αύξησης της κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών, ξηρών καρπών και προϊόντων ολικής άλεσης.
 - Καθημερινής άσκησης για τουλάχιστον 30 λεπτά.
 - Αποφυγής πρόσληψης λιπών και απλών σακχάρων.

- Κατανάλωσης περισσότερων πολυακόρεστων λιπαρών από φυτικά προϊόντα και μείωση πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων από τα ζωικά προϊόντα.
- ✓ Ίσως ένα καλό μέτρο να αποτελούσε η προσαρμογή σε κλινικά προγράμματα για να χάσουν βάρος ώστε να το διατηρήσουν και με απώτερο στόχο την αποφυγή πρόσληψης πλεονάζοντος βάρους.

1.4 Σχέση Παχυσαρκίας – Μη Ινσουλινοεξαρτώμενου Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο κίνδυνος ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και υπέρτασης αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση του λιπώδους ιστού, δηλαδή με την αύξηση της παχυσαρκίας. Περίπου το 85% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη είναι τύπου II (μη – ινσουλινοεξαρτώμενοι) και από αυτούς το 90% είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι (WHO, 2003). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τα άτομα που εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II πρόκειται να αυξηθούν ακόμη περισσότερο τα επόμενα χρόνια, όπως εξάλλου και η παχυσαρκία.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει ότι ο διαβήτης έχει λάβει επιδημικές διαστάσεις (WHO, 2002). Εκτιμάται ότι 30 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως είχαν διαβήτη το 1983. Ως το 1995, αυτός ο αριθμός έφτασε τα 135 εκατομμύρια. Η τελευταία εκτίμηση για το έτος 2000 ήταν 177 εκατομμύρια άτομα (WHO, 2002). Υπολογίστηκε ότι μέχρι το 2025 οι διαβητικοί θα ξεπεράσουν τα 300 εκατομμύρια παγκοσμίως. Ο αριθμός των θανάτων που οφείλονται σε διαβήτη υπολογίστηκε στους 800000. Παρ' όλα ταύτα έχει γίνει πλέον γνωστό ότι ο αριθμός των θανάτων από σακχαρώδη διαβήτη είναι ουσιαστικά υποεκτιμημένος. Ένα πιο ρεαλιστικό μέγεθος για τους θανάτους που σχετίζονται με αυτήν τη διαταραχή αποτελούν τα 4 εκατομμύρια θάνατοι το χρόνο. Αυτό αποτελεί περίπου το 9% των ολικών θανάτων το χρόνο παγκοσμίως. Αρκετοί από τους θανάτους που σχετίζονται με το διαβήτη προέρχονται από καρδιαγγειακές επιπλοκές. Οι περισσότεροι από αυτούς είναι πρόωροι θάνατοι όταν τα άτομα που αφορά προέρχονται από οικονομικά εύρωστες κοινωνίες. Αυτή η κατάσταση απαιτεί συνεχώς αυξημένες χρηματικές πηγές από τα συστήματα υγείας ώστε να δίδονται για την αντιμετώπιση του διαβήτη.

1.5 Σχέση Ινσουλινοαντίστασης με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II και Παχυσαρκία

Εκτός από την αύξηση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και της παχυσαρκίας, παρουσιάζεται αύξηση και στη συχνότητα εμφάνισης της ινσουλινοαντίστασης. Εξάλλου φαίνεται ότι η ινσουλινοαντίσταση αποτελεί ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα τόσο της παχυσαρκίας όσο και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η ινσουλινοαντίσταση παρουσιάζεται υπεύθυνη για εμφάνιση διαταραχών στο λιπιδαιμικό προφίλ, υπέρτασης, καθώς και για την αύξηση της νοσηρότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα (Peter et al, 2003). Η παχυσαρκία από μόνη της, ως ανεξάρτητος παράγοντας, φαίνεται ότι είτε προκαλεί, είτε επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη (Alberti & Zimmet, 1998).

Όπως αναφέρθηκε, κύριο χαρακτηριστικό του σακχαρώδη διαβήτη είναι η παρατηρούμενη αντίσταση στην ινσουλίνη ή ινσουλινοαντίσταση. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι τόσο γενετικοί, όσο και περιβαλλοντικοί, ενώ επιτείνεται περαιτέρω από την παχυσαρκία και τον καθιστικό τρόπο ζωής (Peter et al, 2003). Κατά τα πρώτα στάδια της αντίστασης στην ινσουλίνη, παρατηρείται μια αύξηση της δράσης των β-κυττάρων του παγκρέατος, οδηγώντας σε υπερινσουλιναιμία, δηλαδή αύξηση στη συγκέντρωση της ινσουλίνης στο πλάσμα. Αυτή η αύξηση λειτουργεί αντιρροπιστικά αρχικά, και επαναφέρει τα επίπεδα της γλυκόζης στα φυσιολογικά όρια. Όταν, όμως, η υπερινσουλιναιμία δεν μπορεί πλέον να διατηρήσει την ομοιόσταση της γλυκόζης, εξισορροπώντας την υπεργλυκαιμία, το αποτέλεσμα είναι αρχικά μια αύξηση στη μεταγευματική τιμή της γλυκόζης (διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης) και, αργότερα, σε αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας, οπότε το άτομο έχει αναπτύξει διαβήτη τύπου II (Peter et al, 2003).

Επομένως, ο όρος «αντίσταση στην ινσουλίνη» χρησιμοποιείται για να περιγράψει την μειωμένη απόκριση των ιστών - στόχων (ηπατοκύτταρα, λιποκύτταρα, μυϊκά κύτταρα) στη δράση της ινσουλίνης, η οποία οδηγεί σε ανεπαρκή διάθεση της γλυκόζης στους μυς και στα λιποκύτταρα, καθώς και σε αναστολή της ηπατικής γλυκονεογένεσης, λειτουργίες που φυσιολογικά εκτελούνται από την ινσουλίνη (Hunter et Garvey, 1998).

Όπως αναφέρθηκε στον ορισμό της παχυσαρκίας, αυτή ορίζεται ως το υπερβάλλον σωματικό λίπος στον οργανισμό. Η κατανομή της περίσσειας του λίπους μπορεί να επηρεάσει τη δράση της ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι εκτός από το αυξημένο σωματικό βάρος, το αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους, ιδιαίτερα όταν είναι κατανεμημένο γύρω από την κοιλιακή χώρα (σπλαγχνικός λιπώδης ιστός) επηρεάζει θετικά την εμφάνιση της

ινσουλινοαντίστασης (Bonora, 2000, Cases et Barzilai, 2000, Kahn et al, 2001, Kelley et Goodpaster, 2001).

Το ότι η κατανομή του σωματικού λίπους είναι καθοριστικός παράγοντας για την αντίσταση στην ινσουλίνη, απέδειξαν και οι Cases και Barzilai σε μελέτη τους το 2000, σε πειραματόζωα. Η χειρουργική αφαίρεση σπλαγχνικού λίπους οδήγησε στη βελτίωση της *in vivo* δράσης της ινσουλίνης, στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης, περίπου 2 φορές περισσότερο από ότι στην ομάδα ελέγχου. Η χρόνια χορήγηση των αρουραίων με λεπτίνη οδήγησε σε ελάττωση του σπλαγχνικού λίπους, υποστηρίζοντας τον ρόλο της λεπτίνης στον καθορισμό της κατανομής του σωματικού λίπους. Συνοπτικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη έκφραση της λεπτίνης στο λιπώδη ιστό, αλλά εξασθενεί την ικανότητά της να προλαμβάνει τη σπλαχνική παχυσαρκία και να μειώνει τη δική της έκφραση. Η κακή ρύθμιση του σπλαγχνικού λίπους και της έκφρασης της λεπτίνης προωθούν την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο (Cases & Barzilai, 2000).

Πρέπει να σημειωθεί ότι σχεδόν όλα τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν ινσουλινοαντίσταση και η πλειονότητα αυτών είναι παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία, ακόμη κι αν δεν συνοδεύεται από σακχαρώδη διαβήτη, σχετίζεται με διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης, δηλαδή με αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η σχέση παχυσαρκίας – ινσουλινοαντίστασης έχει κατανοηθεί μετά από πολλές έρευνες. Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός έχει χαρακτηριστεί ως μια αποθήκη, η οποία σχετίζεται ισχυρά με την ινσουλινοαντίσταση όσο και με α) τη δυσλιπιδαιμία και β) τον αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη υπέρτασης και δυσανοχής στην γλυκόζη (Despres et al, 1993). Ο Banerji και οι συνεργάτες του, παρατήρησαν ότι οι διαφορές στον σπλαχνικό λιπώδη ιστό των διάφορων ατόμων συντελούσαν στις περισσότερες διατομικές διαφορές που σημειώθηκαν στην ινσουλινοαντίσταση ανάμεσα σε ένα πλήθος Αφροαμερικανών ατόμων με διαβήτη τύπου II (Banerji et al, 1995). Σε μία παρέμβαση απώλειας βάρους βρέθηκε ότι ανάμεσα σε μη – διαβητικούς παχύσαρκους εθελοντές, η μείωση στον σπλαχνικό λιπώδη ιστό ήταν η αλλαγή της σύστασης σώματος η οποία βοήθησε περισσότερο στην βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας μετά την απώλεια βάρους (Goodpaster et al, 1997).

Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπάρχει μία αυξανόμενη επικράτηση της ηπατοστεάτωσης (αυξημένη συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ) η οποία φαίνεται να σχετίζεται με τα επίπεδα σωματικού λίπος, δηλαδή τον αυξημένο λιπώδη ιστό. Μία κλινική μελέτη σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς με διαβήτη τύπου II έδειξε ότι το περιεχόμενο των ηπατικών τριγλυκεριδίων προσδιόριζε καθοριστικά την ηπατική ινσουλινοαντίσταση (Marchesini et al, 1999).

Οι περισσότερες έρευνες ασχολήθηκαν με την σχέση ανάμεσα στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό και την ινσουλινοαντίσταση. Όμως, ο σκελετικός μυς φαίνεται να είναι ο πρωταρχικός ιστός για την διεγερόμενη από την ινσουλίνη, διάθεση της γλυκόζης. Αν και ο ακριβής μηχανισμός για την αντίσταση στην ινσουλίνη στο σκελετικό μυ παραμένει αδιευκρίνιστος, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι διαταραχές στο μεταβολισμό του λίπους παίζουν βασικό ρόλο στη διαταραγμένη δράση της ινσουλίνης (Kriketos et al, 2003). Τα τριγλυκερίδια των σκελετικών μυών είναι μια μεγάλη, εν δυνάμει πηγή ενέργειας για το μεταβολισμό των μυών. Το αυξημένο περιεχόμενο τριγλυκεριδίων είναι ενδεικτικό της αυξημένης διάθεσης των ενδοκυτταρικών λιπαρών οξέων και των παραγώγων τους, τα οποία μπορεί να ανταγωνίζονται τον μεταβολισμό της γλυκόζης και / ή να επηρεάζουν τους μοριακούς μηχανισμούς μέσω των οποίων η ινσουλίνη ασκεί τη δράση της (Lewis et al, 2002). Μια μελέτη του Pan και συνεργατών του (Pan et al, 1997) συνέδεσε τη διαταραγμένη δράση της ινσουλίνης με αυξημένα επίπεδα σκελετικών, μυϊκών τριγλυκεριδίων σε Ινδιάνους της φυλής Pima (μία φυλή με υψηλή εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και παχυσαρκίας), ενώ και άλλες έρευνες έχουν αποδείξει τη σχέση του αυξημένου περιεχομένου λιποειδών στους σκελετικούς μύες με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Kriketos et al, 2003).

Ο Kriketos και οι συνεργάτες του (Kriketos et al, 2003), προσδιόρισαν την ινσουλινοευαισθησία σε όλο το σώμα, τη σύσταση σώματος καθώς και τα τριγλυκερίδια του σκελετικού μυ σε 49 μη διαβητικά άτομα υπό καθιστική ζωή. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ινσουλινοευαισθησία συσχετίστηκε αντίστροφα με το κεντρικό σπλαχνικό λίπος ($r^2=0,38$, $p<0,0001$), το ολικό λίπος σώματος ($r^2=0,21$, $p<0,0003$), το περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων ($r^2=0,16$, $p<0,005$) και τα τριγλυκερίδια αίματος ($r^2=0,24$, $p<0,0003$), τα μη εστεροποιημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα ($r^2=0,19$, $p<0,002$) και τα επίπεδα λεπτίνης ($r^2=0,35$, $p<0,0001$). Επιπλέον, μόνο το κεντρικό σπλαχνικό λίπος συσχετίστηκε με το περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων ($r^2=0,10$, $p<0,03$). Φάνηκε λοιπόν ότι τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια,

τα τριγλυκερίδια αίματος και το σπλαχνικό ή ολικό λίπος ήταν ανεξάρτητοι προδιαθεσικοί παράγοντες της ολικής ινσουλινοευαισθησίας του σώματος.

Όλες οι πηγές διάθεσης λιπιδίων μέσα στο σώμα, για παράδειγμα, η ολική και κεντρική λιπώδης μάζα και τα κυκλοφορούντα τριγλυκερίδια, είναι ικανά να επηρεάσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, εφοδιάζοντας τους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς με λιπίδια. Επιπρόσθετα, ο λιπώδης ιστός παράγει χημικούς παράγοντες (κυτταροκίνες) οι οποίοι έχουν προταθεί ότι επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία, και συγκεκριμένα η κεντρική παχυσαρκία, είναι στενά σχετιζόμενη με την ινσουλινοαντίσταση, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η αυξημένη παροχή λιπαρών οξέων μπορεί να εξασθενίσει τη δράση της ινσουλίνης. Η αύξηση αυτής της παροχής λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων των ενδομυϊκών λιπιδίων, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οφείλεται είτε στη μειωμένη οξείδωση των λιπών, είτε στην υπερβολική, συστηματική παροχή λιπαρών οξέων, οδηγώντας σε ινσουλινοαντίσταση (Kriketos et al, 2003).

Αντίθετα, ο Misra και οι συνεργάτες δεν βρήκαν καμία συσχέτιση ανάμεσα στα ενδομυϊκά λιποειδή και την ινσουλινοαντίσταση σε διαβητικούς τύπου II άνδρες ασθενείς και σε υγιείς. Το μόνο που παρατήρησαν ήταν το γεγονός ότι τα ενδομυϊκά λιποειδή ήταν δύο φορές υψηλότερα στους διαβητικούς σε σχέση με τους υγιείς.

Αρκετές έρευνες πραγματοποιήθηκαν σε σχέση με το λίπος που περιέχεται ενδομυϊκά. Από αυτές τις παρατηρήσεις φαίνεται ότι οι διαφορές που παρατηρούνται στα ενδομυϊκά λιποειδή σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση. Το ενδομυϊκό λίπος δηλαδή συσχετίστηκε ισχυρά με την ινσουλινοαντίσταση.

1.6 Ινσουλινοαντίσταση και Έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας

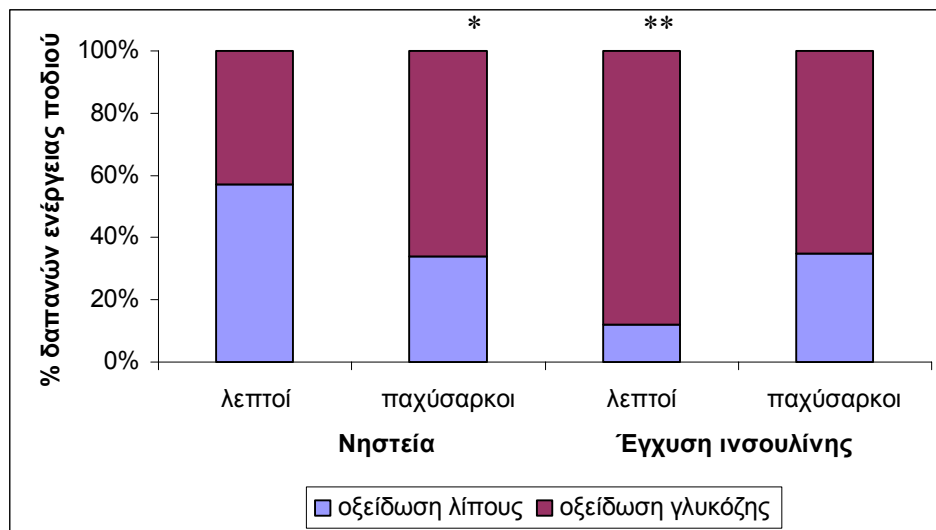
Ο υγιής σκελετικός μυς χαρακτηρίζεται από μεταβολική ευελιξία (Saltin et al, 1983) με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται μία περιοδική εναλλαγή ανάμεσα στην οξείδωση των διάφορων ενεργειακών υποστρωμάτων. Έτσι, σε κατάσταση νηστείας πραγματοποιείται κυρίως οξείδωση λίπους, η οποία συνοδεύεται από υψηλούς ρυθμούς πρόσληψης λιπαρών οξέων από τη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταγευματικά επιτυγχάνεται αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης, οξείδωση και αποθήκευσή της, με αποτέλεσμα την καταστολή της οξείδωσης λίπους (Kelley et

Goodpaster, 2001). Με απλά λόγια, στο σκελετικό μυ ενός υγιούς ατόμου συμβαίνουν τα εξής: α) σε κατάσταση νηστείας, ο μυς οξειδώνει κυρίως λίπος αφού προσλαμβάνει περισσότερα λιπαρά οξέα από την συστηματική κυκλοφορία και β) μετά από πρόσληψη τροφής, άρα μετά από έκκριση ινσουλίνης, ο μυς οξειδώνει κυρίως γλυκόζη, αφού υπάρχει σε διαθεσιμότητα στον οργανισμό, ενώ παράλληλα η οξείδωση του λίπους μειώνεται σημαντικά (καταστέλλεται).

Επιπλέον πρέπει να σημειωθεί ότι η ινσουλिनoαντίσταση του σκελετικού μυ, μια καλά αναγνωρισμένη μεταβολική επιπλοκή στη παχυσαρκία, δημιουργεί διαταραχές όχι μόνο στο μεταβολισμό της γλυκόζης αλλά και στο λίπους. Σε μεταβολικά υγιείς, η φυσιολογία του σκελετικού μυ χαρακτηρίζεται από την ικανότητα του να χρησιμοποιεί ως καύσιμα είτε λιπίδια είτε υδατάνθρακες και από την αποτελεσματική αλλαγή της χρήσης αυτών των ενεργειακών υποστρωμάτων. Φαίνεται ότι στην παχυσαρκία, ο σκελετικός μυς έχει χάσει την ικανότητά του να μεταβάλλει την χρήση των ενεργειακών υποστρωμάτων, ανάμεσα στους υδατάνθρακες και τα λίπη. Αυτή η έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας στην επιλογή του κατάλληλου ενεργειακού υποστρώματος από τον σκελετικό μυ, όσο και οι αλλαγές στην συμμετοχή των καυσίμων, ίσως αποτελεί το κλειδί των παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών που συντελεί σε μία διαφορετική σύσταση του μυ στην παχυσαρκία και στην ινσουλινoαντίσταση στο σκελετικό μυ (Kelley, 2002).

Μία άλλη όψη της ινσουλινoαντίστασης φαίνεται να είναι μία ανικανότητα να καταστείλει την λιπόλυση και την οξείδωση του λίπους. Τα παχύσαρκα άτομα και αυτά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II παρουσιάζουν υψηλότερη οξείδωση λίπους σε μεταγευματικές συνθήκες (έκκριση ινσουλίνης) (Kelley & Goodpaster, 2001), σε σχέση με τα υγιή άτομα, παρά τους χαμηλότερους ρυθμούς οξείδωσης λίπους σε κατάσταση νηστείας σε σχέση με τους υγιείς. Το σημείο – κλειδί στο μεταβολισμό του σκελετικού μυ είναι η ικανότητά του να κάνει ανταλλαγές στην χρήση των διάφορων καυσίμων. Αυτή η ικανότητα ίσως χάνεται στην ινσουλινoαντίσταση με αποτέλεσμα να εμφανίζεται μία έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας.

Η έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας στην ινσουλινoαντίσταση έχει δειχθεί σε πρόσφατες έρευνες οι οποίες εξέτασαν τους ρυθμούς πρόσληψης και οξείδωσης υποστρωμάτων (Kelley et al, 1999). Όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα, τα παχύσαρκα άτομα έχουν χαμηλότερους ρυθμούς οξείδωσης λίπους κατά την νηστεία ενώ με την έγχυση ινσουλίνης οι ρυθμοί οξείδωσης λίπους στο μυ είναι υψηλότεροι, σε σχέση με άτομα υγιούς σωματικού βάρους.



Γράφημα 1: Συνεισφορά οξείδωσης λίπους και γλυκόζης στις ενεργειακές δαπάνες ηρεμίας του ποδιού. Στους παχύσαρκους η ενέργεια που προέρχεται από την οξείδωση του λίπους είναι λιγότερη σε κατάσταση νηστείας (* $P < 0,01$). Τα λεπτά άτομα παρουσιάζουν μεγαλύτερη καταστολή της οξείδωσης λίπους μετά από έκκριση ινσουλίνης (* $P < 0,01$). Kelley et al, 1999.

Ουσιαστικά, τα λεπτά άτομα παρουσιάζουν την ικανότητα να μεταβάλλουν την χρήση των διάφορων ενεργειακών υποστρωμάτων, ανάλογα με την διαθεσιμότητά τους. Για παράδειγμα από την οξείδωση λίπους σε κατάσταση νηστείας προς οξείδωση γλυκόζης μεταγενματικά. Αντίθετα, στα παχύσαρκα άτομα λείπει η ικανότητα να ρυθμίζουν την επιλογή του κατάλληλου ενεργειακού υποστρώματος ανάλογα την κατάσταση στην οποία βρίσκονται, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας. Η οξείδωση λίπους δεν αυξάνεται σε όλες τις καταστάσεις. Αντί γι' αυτό, φαίνεται ότι ο ρυθμός οξείδωσης λίπους παραμένει σταθερός λόγω της έλλειψης μεταβολικής ευελιξίας τόσο κατά την έγχυση ινσουλίνης όσο και κατά την νηστεία παρά την διαφορετική διαθεσιμότητα των υποστρωμάτων.

Η κατασταλαμένη ικανότητα των παχύσαρκων ατόμων να αυξήσουν την οξείδωση του λίπους κατά την νηστεία ενισχύει την σοβαρότητα της ινσουλινοαντίστασης. Έτσι, χαμηλότεροι ρυθμοί οξείδωσης λιπαρών οξέων κατά την νηστεία αποτελούν έναν μηχανισμό – κλειδί ο οποίος οδηγεί σε υπερβολική συσσώρευση λίπους μέσα στο σκελετικό μυ. Τελικά, αυτή η συσσώρευση λίπους μέσα στο μυ οδηγεί σε ένα μεταβολισμό γλυκόζης, ο οποίος αντιστέκεται στην φυσιολογική δράση της ινσουλίνης ενώ παράλληλα καταστέλλεται η διαδικασία του ανταγωνισμού των διαφορετικών υποστρωμάτων (Kelley & Mandarino, 2000).

Επομένως, με βάση τα παραπάνω ευρήματα, έχει προταθεί ότι οι μηχανισμοί για μία υπερβολική συσσώρευση λίπους μέσα στα μυϊκά κύτταρα στην παχυσαρκία και στον διαβήτη τύπου II σχετίζονται με ελαττώματα στην οξείδωση των λιπαρών οξέων. Έχει προταθεί ότι αυτό που οδηγεί στην συσσώρευση λίπους είναι η μειωμένη οξείδωση λιπαρών οξέων παρά η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων του μυ από την συστηματική κυκλοφορία. Οι βιοχημικοί μηχανισμοί οι οποίοι ευθύνονται για την μειωμένη οξείδωση των λιπαρών οξέων ίσως είναι η κατασταλμένη είσοδος του ακυλοσυνένζυμου Α μέσα στα μιτοχόνδρια δευτερογενώς, ίσως εξαιτίας της μειωμένης δραστηριότητας της CPT και οφείλεται σε αυξημένη συγκέντρωση μηλόνηλο – συνενζύμου Α (Kelley & Goodpaster, 2001).

1.7 Ενδομυϊκά λιποειδή (τριγλυκερίδια και διγλυκερίδια) και ινσουλινοαντίσταση

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η ινσουλινοαντίσταση δεν σχετίζεται μόνο με το σπλαχνικό λιπώδη ιστό. Πρόσφατες έρευνες καταδεικνύουν ότι και η υπερβολική αποθήκευση λίπους μέσα στον σκελετικό μυ σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση. Πιθανοί μηχανισμοί για αυτήν τη σχέση περιλαμβάνουν εμφανή ελαττώματα στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων που εστιάζονται στα μιτοχόνδρια τόσο στην παχυσαρκία όσο και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Συγκεκριμένα, διαταραχές στη μεταβολική οδό της οξείδωσης των λιπαρών οξέων κατά το μεταπορροφητικό στάδιο είναι εμφανή, οδηγώντας σε ελαχιστοποιημένη χρήση λιπαρών οξέων και σε αυξημένη εστεροποίηση και αποθήκευση λίπους μέσα στον σκελετικό μυ (δηλαδή σχηματισμό τριγλυκεριδίων). Οι παρατηρούμενες διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων κατά την διάρκεια νηστείας, φαίνεται να σχετίζονται με μία έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας κατά την ινσουλινοαντίσταση. Ίσως λοιπόν η ινσουλινοαντίσταση δεν περιορίζεται μόνο στις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης μεταγευματικά αλλά και σε διαταραχές στο μεταβολισμό του λίπους σε κατάσταση νηστείας. Έτσι, φαίνεται να υπάρχει ουσιαστική απόδειξη για την συσχέτιση ανάμεσα τις διαταραχές του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων (άρα και της συσσώρευσης των τριγλυκεριδίων ενδομυϊκά) και στην παθογένεση της ινσουλινοαντίστασης (Kelley, 2002).

Πριν από 40 χρόνια, ο Randle και οι συνεργάτες του, δημοσίευσαν πλήθος πειραμάτων που κατέληξαν ότι τα λιπαρά οξέα μπορούν να αναστείλουν την χρήση της γλυκόζης στον σκελετικό μυ. Αυτή η εργασία είχε ως αποτέλεσμα να υπάρξει μεγάλο ενδιαφέρον σχετικά με την υπόθεση ότι ο ανταγωνισμός του υποστρώματος είναι ένας πιθανός μηχανισμός που οδηγεί στην ινσουλινοαντίσταση σε παχύσαρκους και διαβητικούς τύπου II. Παρ' όλο που η υπόθεσή

τους μεταβλήθηκε ως κάποιο βαθμό, παραμένει εμφανές ότι τα λιπαρά οξέα μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό της γλυκόζης κατά την διάρκεια συνθηκών διέγερσης από την ινσουλίνη. Παρ' όλα αυτά, οι ερευνητές τα τελευταία 10 χρόνια μελέτησαν την παχυσαρκία και τον διαβήτη τύπου II και παρατήρησαν ότι ο σκελετικός μυς σε αυτά τα σύνδρομα μπορεί επίσης να εμφανίσει μία μειωμένη εξάρτηση από την οξείδωση λίπους σε συνθήκες νηστείας. Σε κάποιο βαθμό, οι διαταραχές στην μεταγευματική οξείδωση λίπους στον σκελετικό μυ ίσως να προκύπτουν από την γλυκόζη, η οποία αναστέλλει την χρήση των λιπαρών οξέων – αναστροφή του κύκλου του Randle. Επιπλέον και άλλες μελέτες καταδεικνύουν ότι οι σκελετικοί μύες που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, σε άτομα παχύσαρκα ή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, έχουν μία μειωμένη ικανότητα οξείδωσης λίπους και μία τάση για αύξηση της αποθήκευσης λίπους (Kelley et al, 2002).

Επομένως, η έννοια της ινσουλινοαντίστασης περιλαμβάνει διαταραχές στην οξείδωση των λιπαρών οξέων και μία έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας ως προς την επιλογή οξείδωσης του κατάλληλου ενεργειακού υποστρώματος. Αυτές οι απόψεις σχετικά με το μεταβολισμό των διάφορων υποστρωμάτων στον σκελετικό μυ προσφέρουν νέες όψεις στην ισχυρή σχέση ανάμεσα στην παχυσαρκία και την ινσουλινοαντίσταση σε συνθήκες νηστείας.

Ο Pan και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι τα μυϊκά τριγλυκερίδια ήταν περισσότερα στους παχύσαρκους (Pan et al, 1995) και ότι αυτό συσχετιζόταν με την σοβαρότητα της ινσουλινοαντίστασης. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί από τον Goodpaster και τους συνεργάτες του, η σύσταση του σκελετικού μυς στους παχύσαρκους με διαβήτη τύπου II είναι διαφορετική σε σχέση με λεπτά και υγιή άτομα (Goodpaster et al, 2000). Οι παραπάνω ερευνητές παρατήρησαν ότι η διάμετρος των σφαιριδίων των λιπιδίων στον σκελετικό μυ είναι αυξημένη στην παχυσαρκία και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Goodpaster et al, 2000). Στην συγκεκριμένη έρευνα, η διάμετρος των σφαιριδίων των ενδομυϊκών λιποειδών ήταν στο 1,5% για τα λεπτά άτομα, στο 3 – 4% στους παχύσαρκους και λίγο μεγαλύτερη στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Goodpaster et al, 2000), κάτι που δηλώνει αυξημένο λίπος μέσα στο μυ. Επιπλέον, ακολουθώντας ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους τα τριγλυκερίδια του μυϊκού ιστού μειώθηκαν. Στο μυ παχύσαρκων ατόμων, το μέγεθος των σφαιριδίων των λιπιδίων δεν φαινόταν να διαφέρει σε σχέση με αυτό που παρατηρήθηκε στο μυ μη – παχύσαρκων ατόμων. Απλά, ο μυς των παχύσαρκων ατόμων είχε περισσότερα σφαιρίδια λιπιδίων. Επιπλέον τα αυξημένα λιπίδια στους παχύσαρκους παρατηρούνταν εντός των μυϊκών ινών.

Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν τα ευρήματα άλλων παλιότερων ερευνών (Goodpaster et al, 1997). Οι νέες έρευνες επιβεβαιώνουν ότι τα αυξημένα λιπίδια είναι ο παράγοντας κλειδί για τα διαφορετικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται στο σκελετικό μυ στους παχύσαρκους και διαβητικούς τύπου II (δηλαδή για την παρατηρούμενη ινσουλινοαντίσταση) (Goodpaster et al, 2000).

Η διαφορετική περιεκτικότητα του μυ σε λιποειδή βρέθηκε ότι σχετίζεται σημαντικά με την ινσουλινοαντίσταση, ανεξάρτητα της ποσότητας του σπλαχνικού λίπους ή της ολικής παχυσαρκίας (Goodpaster et al, 1997). Ανάμεσα σε ένα πλήθος 40 μη διαβητικών ατόμων με $\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$, η διαφορετική σύσταση του μυ φαίνονταν να συσχετίζεται ισχυρά με την ινσουλινοαντίσταση. Επιπλέον, στην ίδια έρευνα βρέθηκε ότι η αλλαγμένη σύσταση του μυ στους παχύσαρκους συσχετίζονταν αρνητικά με την αερόβια ικανότητα (Goodpaster et al, 1997). Επιπλέον, αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε και με την οξειδωτική ικανότητα των ενζύμων του σκελετικού μυ (Kelley & Goodpaster, 2001).

Τη σχέση ανάμεσα στην ινσουλινοαντίσταση και το περιεχόμενο των τριγλυκεριδίων μελέτησαν ο Pan και οι συνεργάτες του. Συγκεκριμένα, προσδιόρισαν το περιεχόμενο των τριγλυκεριδίων στον τετρακέφαλο μυ σε μία ομάδα 38 μη διαβητικών ινδιάνων (ανδρών) της φυλής Pima (μία φυλή με τάση για παχυσαρκία και διαβήτη τύπου II) (Pan et al, 1997). Στην συγκεκριμένη έρευνα, η ινσουλινοευαισθησία μετρήθηκε με την τεχνική του υπερινσουλιναιμικού – ευγλυκαιμικού clamp και σχετίστηκε αντιστρόφως με το περιεχόμενο των τριγλυκεριδίων των σκελετικών μυών. Επομένως το αυξημένο περιεχόμενο τριγλυκεριδίων σχετίζονταν με μειωμένη ινσουλινοευαισθησία. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η σχέση ανάμεσα στην ινσουλινοαντίσταση και τα μυϊκά τριγλυκερίδια ήταν ανεξάρτητη του ολικού λίπους στο σώμα.

Σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, παρατηρήθηκε ότι μία διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος επηρέαζε την ινσουλινοαντίσταση στο σκελετικό μυ και ότι αυτό σχετίζονταν με το περιεχόμενο του λίπους στο μυ. Επιπλέον, η ελάττωση των τριγλυκεριδίων του μυ μετά από χορήγηση λεπτίνης αντέστρεφε την ινσουλινοαντίσταση στα ζώα (Kelley & Goodpaster, 2001).

Μία άλλη μέθοδος η οποία εξετάζει άμεσα το περιεχόμενο των λιπιδίων στις μυϊκές ίνες είναι η ιστοχημική ανάλυση (χρώση), η οποία προσδίδει οπτικές πληροφορίες σχετικά με την κατανομή των λιπιδίων μέσα στα μυϊκά κύτταρα. Ο Phillips και οι συνεργάτες χρησιμοποίησαν

την παραπάνω μέθοδο σε 27 μη διαβητικές γυναίκες (Phillips et al, 1996). Το αυξημένο λίπος μέσα στις μυϊκές ίνες του σκελετικού μυ συσχετίστηκε με μειωμένη δράση της ινσουλίνης ενώ παρατηρήθηκε και μειωμένος ρυθμός αποθήκευσης γλυκόζης. Με μία άλλη τεχνική ο Goodpaster και οι συνεργάτες βρήκαν ότι το περιεχόμενο των τριγλυκεριδίων των μυϊκών κυττάρων ήταν σημαντικά υψηλότερο σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ τύπου II σε σχέση με λεπτά και υγιή άτομα (Goodpaster et al, 2000).

Έτσι, με βάση τις παραπάνω έρευνες που χρησιμοποίησαν διάφορες μεθόδους φάνηκε ότι το περιεχόμενο των τριγλυκεριδίων είναι αυξημένο μέσα στον σκελετικό μυ σε παχύσαρκους και διαβητικούς τύπου II και ότι αυτό σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση.

Αυτό που πρέπει να προσέξουμε κατά την ερμηνεία αυτών των δεδομένων είναι ότι μία αύξηση του περιεχομένου των μυϊκών τριγλυκεριδίων δεν σχετίζεται κατά κανόνα με την ινσουλινοαντίσταση. Δηλαδή δεν σημαίνει ότι η παρατήρηση αυξημένων τριγλυκεριδίων μέσα στο σκελετικό μυ συνοδεύεται από ινσουλινοαντίσταση. Έχει παρατηρηθεί ότι η προπόνηση αυξάνει το περιεχόμενο των μυϊκών τριγλυκεριδίων και ότι η χρόνια άσκηση αυξάνει τόσο την ινσουλινοευαισθησία (Goodpaster et al, 2001, Mayer – Davis et al, 1998), όσο και την ικανότητα οξείδωσης λιπαρών οξέων (Gollnick et Saltin, 1982). Έρευνες της φυσιολογίας της άσκησης δείχνουν ότι τα μυϊκά τριγλυκερίδια μπορούν να αποτελέσουν μία πολύ σημαντική πηγή ενέργειας και να οξειδώνονται αποτελεσματικά στον ασκούμενο σκελετικό μυ (Romijn et al, 1993). Επιπλέον, οι μυϊκές ίνες τύπου I, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένη ικανότητα οξειδωτικών ενζύμων, ίσως έχουν και αυξημένη ινσουλινοευαισθησία, αυξημένη ικανότητα πρόσληψης λιπαρών οξέων και αυξημένα αποθέματα τριγλυκεριδίων (Dyck et al, 1997).

Τα παραπάνω ευρήματα δεν πρέπει να ερμηνευτούν ως αντιφατικά σε σχέση με τα αποτελέσματα των ερευνών οι οποίες συσχετίζουν τα μυϊκά τριγλυκερίδια με την ινσουλινοαντίσταση σε παχύσαρκους και διαβητικούς τύπου II. Ουσιαστικά, τα δεδομένα εστιάζουν στην σημασία της σχέσης των μυϊκών τριγλυκεριδίων με τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Τα μυϊκά τριγλυκερίδια από μόνα τους ίσως δεν έχουν αρνητικές μεταβολικές επιπτώσεις στον μυ όπως έχει η μη επαρκής χρησιμοποίηση των λιπιδίων. Ίσως μία υπερβολική ποσότητα μυϊκών τριγλυκεριδίων απλώς δηλώνει την ύπαρξη άλλων μεταβολικών λίπους μέσα στο μυ, όπως οι λιπαροί εστέρες του ακετυλοσυνενζύμου A (fatty acyl CoA), τα κηραμίδια και τα ενδομυϊκά διγλυκερίδια, τα οποία σύμφωνα με έρευνες φαίνεται να σχετίζονται θετικά με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης (Kelley & Goodpaster, 2001).

Γίνεται επομένως αντιληπτό ότι η περιοδική ανακύκλωση των μυϊκών τριγλυκεριδίων (διάσπαση και επανεστεροποίησή τους), όπως γίνεται κατά την τακτική άσκηση, δεν σχετίζεται με την ινσουλिनoαντίσταση. Όμως, η ανικανότητα ή η αποτυχία της περιοδικής χρησιμοποίησης των μυϊκών τριγλυκεριδίων σχετίζεται με την ινσουλινoαντίσταση.

Αναφέρθηκε προηγουμένως ότι τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια από μόνα τους ίσως δεν έχουν αρνητικές μεταβολικές επιπτώσεις στον μυ όπως έχει η μη επαρκής χρησιμοποίηση των λιπιδίων. Έτσι, η αυξημένη ποσότητα ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων ίσως απλώς να υποδηλώνει την ύπαρξη άλλων μεταβολικών λίπους μέσα στο μυ, όπως οι λιπαροί εστέρες του ακετυλοσυνενζύμου Α (fatty acyl CoA), τα κηραμίδια και τα ενδομυϊκά διγλυκερίδια, οι οποίοι να σχετίζονται θετικά με την ανάπτυξη ινσουλινoαντίστασης (Kelley & Goodpaster, 2001). Εξάλλου, η συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων με την ινσουλινoαντίσταση δεν έχει επιβεβαιωθεί από όλες τις μελέτες.

Διάφορες έρευνες συνδέουν τα αυξημένο περιεχόμενο διγλυκεριδίων μέσα στο μυ με την ανάπτυξη ινσουλινoαντίστασης, παρά το γεγονός ότι δεν έχει βρεθεί κανένας μοριακός – βιοχημικός μηχανισμός που να συνδέει τα επίπεδα ενδομυϊκών διγλυκεριδίων με την ινσουλινoαντίσταση. Από μία έρευνα του Goodpaster και των συνεργατών του (Goodpaster et al, 2001) παρατηρήθηκε ότι τα άτομα που έκαναν εντατική αεροβική προπόνηση είχαν αυξημένη ινσουλινoευαισθησία αλλά και αυξημένα επίπεδα ενδομυϊκών διγλυκεριδίων. Το αυξημένο περιεχόμενο ενδομυϊκών λιπιδίων σε καλά προπονημένα άτομα αυξάνει την πιθανότητα ότι κάποια άλλα μόρια, ενδιάμεσα του μεταβολισμού των λιπών, ενδέχεται να εμπλέκονται στην ινσουλινoαντίσταση.

Ορισμένες έρευνες αναφέρουν ότι οι λιπαροί εστέρες του ακετυλοσυνενζύμου Α και τα διγλυκερίδια, ενδιάμεσοι μεταβολίτες του μεταβολισμού των ενδομυϊκών λιποειδών, επηρεάζουν τις μεταβολικές οδούς του σήματος της ινσουλίνης μέσα στο μυ προκαλώντας ινσουλινoαντίσταση (Itani et al, 2000).

Σε ποντίκια, η έγχυση λιπών (ένα πειραματικό μοντέλο που μπορεί να προκαλέσει ινσουλινoαντίσταση) προκάλεσε την αύξηση των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων καθώς και αύξηση στην ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C. Επιπλέον, βρέθηκε ότι τα επίπεδα των ενδομυϊκών

διγλυκεριδίων σχετίζονταν με την ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C (Yu et al, 2002). Στην παραπάνω έρευνα, πραγματοποιήθηκε έγχυση λίπους ή γλυκερόλης σε ποντίκια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μετά από 3-4 ώρες έγχυσης λίπους υπήρξε αύξηση στα ενδομυϊκά διγλυκερίδια, αλλά όχι στα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια και τα κηραμίδια.

Τα παραπάνω ευρήματα έχουν επιβεβαιωθεί και στον άνθρωπο. Συγκεκριμένα σε μία έρευνα του Itani και των συνεργατών του (Itani et al, 2002), μελετήθηκε η πιθανότητα της συσχέτισης ανάμεσα στην ινσουλινοαντίσταση στο σκελετικό μυ και τις αλλαγές στο περιεχόμενο του μυ σε διγλυκερίδια και στην ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C σε 12 υγιείς άνδρες. Μετά από 2 ώρες έγχυσης λίπους δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C ή στο περιεχόμενο του μυ σε διγλυκερίδια. Όμως μετά από 6 περίπου ώρες έγχυσης λίπους, η ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C και η περιεκτικότητα του μυ σε διγλυκερίδια αυξήθηκε περίπου 4 φορές. Από την έρευνα φάνηκε μεταξύ άλλων ότι η ινσουλινοαντίσταση που παρατηρείται στον ανθρώπινο μυ όταν αυξάνονται τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος σχετίζεται με το αυξημένο περιεχόμενο των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων αυξήσεων στην ενεργότητα διάφορων ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης C.

Επιπλέον, η ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C έχει βρεθεί αυξημένη στους μύες παχύσαρκων ατόμων, τα οποία παρουσιάζουν μειωμένη ινσουλινοευαισθησία, και πιθανότατα προκαλεί με κάποιο τρόπο μπλοκάρισμα του μηχανισμού μέσω του οποίου η ινσουλίνη ασκεί την δράση της, όσο αφορά την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα (Itani et al, 2000). Σε μια πρόσφατη έρευνα, ο Itani και οι συνεργάτες του, θέλησαν να ερευνήσουν την εμπλοκή της πρωτεϊνικής κινάσης C στην ινσουλινοαντίσταση στο σκελετικό μυ και/ή στην παχυσαρκία. Για τον παραπάνω σκοπό, μελέτησαν το σκελετικό μυ σε λεπτά και υγιή άτομα και παχύσαρκα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη. Από την μελέτη φάνηκε ότι στο σκελετικό μυ των παχύσαρκων ατόμων με αντίσταση στην ινσουλίνη, η ενεργότητα της κινάσης της τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης ήταν μειωμένη εξ' αιτίας υπερφωσφορυλίωσης των τμημάτων της σερίνης και της τυροσίνης. Έτσι, ενδεχομένως η μειωμένη δραστηριότητα της κινάσης της τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης να προκαλείται από την φωσφορυλίωση της σερίνης και της τυροσίνης από την πρωτεϊνική κινάση C.

Συμπερασματικά, από πολλές έρευνες έχει επιβεβαιωθεί ότι η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με την συσσώρευση των ενδομυϊκών λιποειδών. Η σχέση της ινσουλινοαντίστασης με τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες. Τα ενδομυϊκά

τριγλυκερίδια δεν φαίνεται να είναι η αιτία ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης αλλά ενδεχομένως αποτελούν το αποτέλεσμα άλλων ενδιάμεσων του μεταβολισμού των λιπών, όπως οι λιπαροί εστέρες του ακετυλοσυνενζύμου Α και των διγλυκεριδίων, τα οποία σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση.

1.8 Μηχανισμοί συσχέτισης της συσσώρευσης των ενδομυϊκών λιποειδών (τριγλυκεριδίων και διγλυκεριδίων) με την ινσουλινοαντίσταση

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ελαττωματική δράση της ινσουλίνης ή ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο, δηλαδή με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, με την κεντρική παχυσαρκία, την υπέρταση και με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι μηχανισμοί της ανάπτυξης της ινσουλινοαντίστασης στο σκελετικό μυ είναι αβέβαιοι αλλά φαίνεται ότι οι διαταραχές στο μεταβολισμό του λίπους, άρα και η συσσώρευση των τριγλυκεριδίων ενδομυϊκά, παίζουν κύριο ρόλο στην ελαττωματική δράση της ινσουλίνης στο μυ.

Τα τριγλυκερίδια του σκελετικού μυ αποτελούν μία σημαντική πηγή ενέργειας για τον μυ. Έχει υποτεθεί ότι τα αυξημένα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια είναι δείκτης της αυξημένης διαθεσιμότητας των ενδοκυτταρικών λιπαρών οξέων και των παραγώγων τους και τα οποία μπορούν να ανταγωνιστούν το μεταβολισμό της γλυκόζης και άλλων μεταβολικών μονοπατιών τα οποία επηρεάζονται από το σήμα της ινσουλίνης.

Οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του ρυθμού πρόσληψης των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον σκελετικό μυ (Turcotte, 1999). Παρ' όλα αυτά, η διαθεσιμότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος δεν αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα της πρόσληψής τους από τους ιστούς.

Ένα πιθανό σημαντικό στοιχείο της ρύθμισης του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων στον μυ είναι η μεταφορά των λιπαρών οξέων μέσα στο μυ. Αρκετές πρωτεΐνες έχουν ταυτοποιηθεί ως θεωρούμενοι μεταφορείς των λιπαρών οξέων στο μυ (Turcotte, 1999), οι οποίες ονομάζονται FABPs, τρανσλοκάσες των λιπαρών οξέων και πρωτεΐνες μεταφορείς των λιπαρών οξέων, αλλά ο ρόλος τους στην ρύθμιση του μεταβολισμού του λίπους δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Σε έρευνες πάνω στον ανθρώπινο σκελετικό μυ, ούτε το περιεχόμενο των FABPs του κυτταροπλάσματος ούτε αυτό του σαρκειλήματος βρέθηκε ελαττωμένο σε

παχύσαρκους (Kelley & Goodpaster, 2001). Όμως, Ο Blaak και οι συνεργάτες του, δήλωσαν μειωμένες FABP μέσα στο σκελετικό μυ διαβητικών ατόμων (Blaak et al, 2000). Επιπλέον έρευνα πρέπει να πραγματοποιηθεί για να διευκρινισθούν οι μηχανισμοί με τους οποίους οι πρωτεΐνες – μεταφορείς συμβάλλουν στην αυξημένη αποθήκευση των τριγλυκεριδίων του σκελετικού μυ σε παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη τύπου II.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, κατά την διάρκεια μεταπορροφητικών συνθηκών ηρεμίας (αυξημένη δράση ινσουλίνης), περίπου το 30% της ροής των λιπαρών οξέων πλάσματος υπολογίστηκε ότι οξειδώνεται, με το υπόλοιπο 70% της ροής να ανακυκλώνεται σε τριγλυκερίδια, κάτι το οποίο δηλώνει ένα φυσιολογικό απόθεμα για την επαρκή κάλυψη των άμεσων αναγκών των ιστών για οξειδωτικά υποστρώματα. Η ισορροπία ανάμεσα στην οξείδωση και την επανεστεροποίηση μέσα στο μυ είναι σημαντική για την αποθήκευση λιπαρών οξέων μέσα στο μυ (Kelley & Goodpaster, 2001).

Μετά την μεταφορά μέσα στο σαρκόπλασμα από τις FABP, και πριν την οξείδωση, τα λιπαρά οξέα μακριάς αλύσσου πρέπει να ενεργοποιηθούν σε ακυλο-συνένζυμο Α μακριάς αλύσσου, μετά να μεταφερθούν μέσα στα μιτοχόνδρια από ένα σύστημα ενζύμων, την CPT I (ακυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης) και την CPT II. Η ενεργότητα της CPT I έχει ένα ρόλο κλειδί στην ρύθμιση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων μέσα στο μυ (McGarry et al, 1997).

Σε ζώα με ινσουλινοαντίσταση, βρέθηκε αυξημένο μηλόνυλο συνένζυμο Α μέσα στο μυ κατά την διάρκεια μεταπορροφητικών συνθηκών, κάτι το οποίο συμφωνεί με την αναστολή της οξείδωσης των λιπαρών οξέων (Kelley & Goodpaster, 2001), εφόσον το μηλόνυλο συνένζυμο Α αποτελεί έναν από τους γνωστούς αναστολείς της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και ενεργοποιητή της σύνθεσης λιπιδίων. Ένα άλλο πρόσφατο εύρημα ήταν η μειωμένη ενεργότητα της CPT μέσα στο μυ παχύσαρκων εθελοντών με ινσουλινοαντίσταση. Οι ίδιοι εθελοντές παρουσίασαν επιπλέον μειωμένους ρυθμούς οξείδωσης λίπους στο μυ του ποδιού (Kelley et al, 1999). Αυτή η μειωμένη δραστηριότητα της CPT ήταν σε συμφωνία με την μείωση της ενεργότητας της κιτρικής συνθάσης, της οξειδάσης του κυτοχρώματος C και της υδροξυάκυλο – αφυδρογονάσης, ενζύμων του κύκλου του Krebs και της β – οξείδωσης, αντίστοιχα (Kelley & Goodpaster, 2001).

Πρέπει να σημειωθεί ότι η μειωμένη ενεργότητα των οξειδωτικών ενζύμων σχετίστηκε με την ινσουλινοαντίσταση καθώς και με την παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II

(Simoneau et Kelley, 1997). Έτσι, η μειωμένη ενεργότητα της CPT ίσως αντανάκλα το μειωμένο μιτοχονδριακό περιεχόμενο, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα μία μειωμένη ικανότητα οξειδωσης λίπους. Σε έρευνες του Simoneau και των συνεργατών του βρέθηκε ότι οι ενεργότητες ενζύμων που σχετίζονται με την οξειδωτική και γλυκολυτική ικανότητα έχουν διαταραχθεί στην παχυσαρκία (Simoneau et al, 1997, 1999). Η κιτρική συνθάση, ένα ένζυμο του κύκλου του Krebs και ισχυρός δείκτης της οξειδωτικής ικανότητας, βρέθηκε ότι συσχετίζεται αρνητικά με την σπλαχνική παχυσαρκία. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε πληθυσμό των ινδιάνων Pima τόσο για την κεντρική παχυσαρκία όσο και για το % ποσοστό του ολικού λίπους στο σώμα (Simoneau et al, 1997). Αντίθετα, η ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης συσχετίστηκε θετικά με τους ρυθμούς οξειδωσης λίπους στο πόδι σε κατάσταση νηστείας καθώς και με την δράση της ινσουλίνης σε όλο το σώμα και του ρυθμούς πρόσληψης γλυκόζης κατά την διάρκεια συνθηκών έκκρισης ινσουλίνης (Simoneau et al, 1997). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η οξειδωτική ικανότητα, όπως καταδεικνύεται από την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης, επηρεάζει τόσο την μεταγευματική χρήση των ελεύθερων λιπαρών οξέων όσο και την ινσουλινοευαισθησία. Αντίθετα, η γλυκολυτική ικανότητα του μυ, όπως αντανάκλαται από την ενεργότητα της φωσφοφρουκτοκινάσης, ένα ρυθμιστικό ένζυμο της γλυκόλυσης, είναι αυξημένη σε άτομα με σπλαχνική παχυσαρκία. Συγκεκριμένα, το κλάσμα της δραστηριότητας της φωσφοφρουκτοκινάσης προς της κιτρικής συνθάσης αποτελεί έναν ισχυρό δείκτη ινσουλινοαντίστασης.

Σε μία έρευνα του He και των συνεργατών του εξετάστηκε ο τετρακέφαλος μυς σε λεπτούς, παχύσαρκους και παχύσαρκους διαβητικούς τύπου II ασθενείς άνδρες και γυναίκες (He et al, 2001). Το περιεχόμενο του λίπους βρέθηκε μεγαλύτερο στις μυϊκές ίνες τύπου I και χαμηλότερο στις τύπου IIb, με μία ενδιάμεση τιμή στις τύπου IIa. Αυτό παρατηρήθηκε και στις τρεις ομάδες εθελοντών, αλλά ο σκελετικός μυς των παχύσαρκων και των διαβητικών βρέθηκε ότι περιείχε αυξημένο λίπος ανεξάρτητα από τον τύπο των μυϊκών ινών που εξετάστηκαν. Σε κάθε τύπο μυϊκών ινών, ο μυς των παχύσαρκων ατόμων είχε περισσότερο λίπος από ότι ο μυς των λεπτών ατόμων και αυτό παρατηρήθηκε και στους διαβητικούς τύπου II ασθενείς. Στην έρευνα του He (He et al, 2001) παρατηρήθηκε κάτι πολύ σημαντικό επίσης. Ο σκελετικός μυς των παχύσαρκων και των διαβητικών τύπου II ατόμων είχε μία μειωμένη δραστηριότητα των οξειδωτικών ενζύμων. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι τύπου I μυϊκές ίνες είχαν μία αυξημένη ενεργότητα οξειδωτικών ενζύμων και ακολουθούσαν οι τύπου IIa και οι τύπου IIb. Ανάμεσα σε κάθε τύπο μυϊκής ίνας η οξειδωτική ενζυμική ενεργότητα ήταν χαμηλότερη στην παχυσαρκία και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Το κλάσμα της οξειδωτικής ενζυμικής ενεργότητας προς το περιεχόμενο του λίπους μετρήθηκε επιπλέον. Στα λεπτά άτομα, αυτό το κλάσμα ήταν

ουσιαστικά ίδιο για τους διάφορους τύπους μυϊκών ινών, παρά τις διαφορές ανάμεσα στους διάφορους τύπους μυϊκών ινών όσο αφορά το περιεχόμενο σε λίπος και την ενεργότητα των οξειδωτικών ενζύμων ξεχωριστά. Από την άλλη, στο μυ των παχύσαρκων και διαβητικών τύπου II, το κλάσμα του περιεχομένου σε λίπος προς την οξειδωτική ικανότητα ήταν μεν ίδιο για τους διάφορους τύπους μυϊκών ινών αλλά αυτό το κλάσμα διέφερε σημαντικά από αυτό των λεπτών ατόμων. Η φυσιολογική σημασία αυτής της αναλογίας είναι αβέβαιη, όμως ίσως θεωρείται ότι υπάρχει μία ομοιοστατική ισορροπία ανάμεσα στις διάφορες πηγές καυσίμων και στην ικανότητα για οξειδωτικό μεταβολισμό στα λεπτά άτομα. Εάν αυτό ισχύει, τότε τα δεδομένα για τους παχύσαρκους και διαβητικούς συνιστούν ότι οι αποθήκες λίπους είναι αυξημένες μη αναλογικά σε σχέση με την ικανότητα αυτών των μυϊκών κυττάρων για οξείδωση υποστρωμάτων.

Πρέπει να σημειωθεί πρώτος ο Randle με τους συνεργάτες του πρότειναν ότι τα λιπαρά οξέα ίσως συμβάλουν στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης στο σκελετικό μυ μέσω καταστολής της ενεργότητας της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωση του κιτρικού οξέος ενδομυϊκά. Αυξημένη συγκέντρωση κιτρικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της ενεργότητας της φωσφοφρουκτοκινάσης με αποτέλεσμα να αυξάνεται η 6-φωσφατάση της γλυκόζης ενδομυϊκά. Αυτό τέλος, μπορεί να αναστείλει την ενεργότητα της εξοκινάσης με αποτέλεσμα να μειώνεται η πρόσληψη γλυκόζης από τον σκελετικό μυ (Petersen & Shulman, 2006).

Πιο πρόσφατες έρευνες σε ανθρώπους προτείνουν έναν άλλο μηχανισμό μέσω του οποίου τα λιπαρά οξέα μπορούν να οδηγήσουν στην ινσουλινοαντίσταση. Σύμφωνα με το μηχανισμό αυτό, μια αύξηση στην συγκέντρωση των λιπαρών οξέων πλάσματος μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη 6-φωσφατάση της γλυκόζης ενδομυϊκά και άρα και σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης, κάτι το οποίο δείχνει ότι τα λιπαρά οξέα καταστέλλουν την μεταφορά γλυκόζης μέσα στο μυ (Dresner et al, 1999). Αυτές οι αλλαγές συσχετίστηκαν με μειωμένη φωσφορυλίωση της τυροσίνης του υποστρώματος-1 του υποδοχέα της ινσουλίνης (Griffin et al, 1999) και με μειωμένη ενεργότητα της 3-κινάσης της φωσφατιδυλοϊνσιτόλης που σχετίζεται με το υπόστρωμα-1 του υποδοχέα της ινσουλίνης (Dresner et al, 1999, Griffin et al, 1999). Η τελευταία παρατήρηση συνιστά ότι τα λιπαρά οξέα προκαλούν ινσουλινοαντίσταση μέσω καταστολής του σήματος της ινσουλίνης, το οποίο μπορεί να προκύπτει μέσω ενεργοποίησης μιας σειράς κινασών σερίνης οι οποίες εμπλέκονται με την πρωτεϊνική κίνηση C (Griffin et al, 1999, Yu et al, 2002).

Επομένως, ίσως η παθογένεση της ινσουλινοαντίστασης να προκαλείται μέσω του λίπους στο σκελετικό μυ, ότι δηλαδή μια αύξηση στη συγκέντρωση των λιπαρών οξέων πλάσματος οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων των λιπαρών εστέρων του ακετυλοσυνενζύμου Α και των διγλυκεριδίων ενδομυϊκά, οι οποίες με την σειρά τους οδηγούν σε ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, η οποία οδηγεί σε αυξήσεις στην ενεργότητα της φωσφορυλίωσης της σερίνης στο υπόστρωμα-1 του υποδοχέα της ινσουλίνης. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε μειωμένη φωσφορυλίωση της τυροσίνης στο υπόστρωμα-1 του υποδοχέα της ινσουλίνης και σε μειωμένη ενεργότητα 3-κινάσης της φωσφατιδυλοϊννοσυντόλης η οποία σχετίζεται με το υπόστρωμα-1 του υποδοχέα της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ενεργοποίηση της μεταφοράς γλυκόζης από την ινσουλίνη (Yu et al, 2002).

Τελικά, η βιοχημεία του σκελετικού μυ στους παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη τύπου II υποδεικνύει βλάβες οι οποίες εστιάζονται μέσα στα μιτοχόνδρια με αποτέλεσμα να κατευθύνονται τα λιπαρά οξέα μέσα στο σκελετικό μυ προς εστεροποίηση και αποθήκευση τριγλυκεριδίων παρά προς οξείδωση.

1.9 Η επίδραση της απώλειας βάρους ή/και της άσκησης στα ενδομυϊκά λιποειδή και την ινσουλινοαντίσταση

Η απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει την κλινική εικόνα των υπέρβαρων ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, καθώς και να βοηθήσει στην πρόληψη επιπλοκών της ασθένειας. Σε υπέρβαρους ασθενείς με διαβήτη τύπου II, η απώλεια βάρους μπορεί να μειώσει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, την ινσουλινοαντίσταση και την υπερινσουλιναιμία νηστείας και μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο (Kelley & Goodpaster, 2001). Η απώλεια βάρους στον διαβήτη τύπου II σχετίζεται επίσης με μία μείωση στην αρτηριακή πίεση και με μία βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ (Kelley & Goodpaster, 2001). Αυτά τα οφέλη μπορούν να προκύψουν με μία μείωση του βάρους κατά 5 – 10% του αρχικού σωματικού βάρους (Kelley et al, 1993). Επιπλέον, η πρόληψη της παχυσαρκίας μέσω ενός μακροχρόνιου θερμιδικού περιορισμού μετριάζει την ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης (Kelley & Goodpaster, 2001).

Η απώλεια βάρους μέσω θερμιδικής μείωσης φαίνεται να βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία αλλά οι επιδράσεις στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων είναι λιγότερο

εμφανείς. Από έρευνες φαίνεται ότι η απώλεια βάρους μειώνει το περιεχόμενο των τριγλυκεριδίων μέσα στο σκελετικό μυ, ίσως μέσω της βελτίωσης της δράσης της ινσουλίνης. Οι μελέτες των αλλαγών που παρατηρούνται στο μεταβολισμό των ενεργειακών υποστρωμάτων του σκελετικού μυ σε παχύσαρκους και διαβητικούς βοηθούν στην κατανόηση της σχέσης ανάμεσα στην συσσώρευση των τριγλυκεριδίων ενδομυϊκά και στην ινσουλινοαντίσταση, κάτι το οποίο ίσως οδηγήσει σε περισσότερο κατάλληλες θεραπείες, ώστε να βελτιωθεί ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων στην παχυσαρκία και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Λιγότερα είναι γνωστά όσο αφορά τις επιδράσεις της απώλειας βάρους στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων στο μυ και της συσσώρευσης λίπους μέσα στο μυ. Έτσι, είναι σημαντικό να αναλογιστούμε εάν οι βλάβες στις μεταβολικές οδούς της χρήσης των λιπαρών οξέων μέσα στο σκελετικό μυ αποτελούν πρωταρχικής σημασίας διαταραχές στην παχυσαρκία ή παρουσιάζονται δευτερογενώς, αφού δηλαδή κάποιο άτομο γίνει παχύσαρκο. Αυτό το θέμα είναι δύσκολο να διαλευκανθεί.

Ο Kelley και οι συνεργάτες του (Kelley et al, 1999), μελέτησαν τους πιθανούς μηχανισμούς, οι οποίοι μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση των τριγλυκεριδίων μέσα στο σκελετικό μυ των παχύσαρκων ατόμων. Κατά την διάρκεια της έρευνας πάρθηκαν μυϊκές βιοψίες από 16 υγιή μη – παχύσαρκα άτομα και από 40 παχύσαρκους εθελοντές. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στους παχύσαρκους υπήρχε μειωμένη ενεργότητα τόσο της CPT (παλμυτόνυλο – τρανφεράση της καρνιτίνης) όσο και των οξειδωτικών ενζύμων. Συγκεκριμένα, σε κατάσταση νηστείας, οι παχύσαρκοι είχαν μειωμένη οξείδωση λίπους αλλά παρόμοια πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων σε σχέση με τους υγιείς. Σε κατάσταση έγχυσης ινσουλίνης, η οξείδωση λίπους στο μυ καταστάλθηκε στους λεπτούς εθελοντές αλλά όχι στους παχύσαρκους. Οι ρυθμοί πρόσληψης ελεύθερων λιπαρών οξέων από το πλάσμα ήταν παρόμοιοι. Από τους παχύσαρκους εθελοντές, οι 32 επανεξετάστηκαν μετά από απώλεια βάρους ($MO = 14 \pm 0,9$ kg), η οποία διήρκεσε 4 μήνες περίπου. Τα αποτελέσματα μετά την παρέμβαση έδειξαν ότι βελτιώθηκαν η ινσουλινοευαισθησία και η καταστολή του λίπους από την ινσουλίνη αλλά δεν μεταβλήθηκε η ενεργότητα της CPT. Το συμπέρασμα της παρούσας έρευνας ήταν ότι η συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο σκελετικό μυ των παχύσαρκων ατόμων προκύπτει από μειωμένη ικανότητα οξείδωσης λίπους. Αυτή η έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας όσο αφορά τη ρύθμιση της οξείδωσης λίπους, παρά την πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων, σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση. Επιπλέον, μετά την απώλεια βάρους, ο μεταβολισμός της γλυκόζης δεν

βελτιώθηκε παρά την βελτίωση που παρατηρήθηκε στην καταστολή της οξείδωσης λίπους από την ινσουλίνη.

Οι Blaak και οι συνεργάτες (Blaak et al, 2001) μελέτησαν την επίδραση της απώλειας βάρους μέσω μίας δίαιτας χαμηλών θερμίδων στην οξείδωση των λιπαρών οξέων πλάσματος σε 7 παχύσαρκους διαβητικούς άνδρες. Η διατροφική παρέμβαση διήρκησε 10 εβδομάδες ενώ παράλληλα πραγματοποιήθηκε από μία συνεδρία άσκησης πριν και μετά την απώλεια βάρους. Οι εθελοντές έχασαν κατά μέσο όρο 15,3 κιλά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η οξείδωση των FFA πλάσματος είχε τάση μείωσης μετά την διατροφική παρέμβαση αλλά κατά την διάρκεια της άσκησης δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή πριν και μετά την παρέμβαση. Μετά την απώλεια βάρους, οι δεσμευτικές πρωτεΐνες των ελεύθερων λιπαρών οξέων του κυτταροπλάσματος του σκελετικού μυ καθώς και οι ενεργότητες των οξειδωτικών ενζύμων δεν μεταβλήθηκαν. Συμπερασματικά, η μειωμένη οξείδωση των FFA πλάσματος τόσο μεταγευματικά όσο και κατά την διάρκεια άσκησης σε διαβήτη τύπου II παχύσαρκους ασθενείς δεν βελτιώθηκε σημαντικά ως αποτέλεσμα της απώλειας βάρους, κάτι το οποίο δείχνει ότι αυτές οι βλάβες ίσως αποτελούν σημαντικούς παράγοντες ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη και όχι ότι είναι αποτέλεσμα του σακχαρώδη διαβήτη.

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η παχυσαρκία αποτελεί μία συχνή αιτία της ινσουλινοαντίστασης και ότι αποτελεί τον κύριο κίνδυνο για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη και παρατηρώντας ότι η μη φυσιολογική συσσώρευση λίπους μέσα στο σκελετικό μυ έχει αναγνωριστεί ως ένας μηχανισμός μέσω του οποίου η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης, ο Greco και οι συνεργάτες του εξέτασαν την υπόθεση ότι η στέρηση του διαιτητικού λίπους ίσως οδηγεί στην επιλεκτική μείωση των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων, με αποτέλεσμα να αντιστρέφεται η ινσουλινοαντίσταση (Greco et al, 2002). Η ινσουλινοευαισθησία σε όλο το σώμα, τα ενδομυϊκά λιπίδια, η δράση της ινσουλίνης στο μυ και η μεταγευματική λιπαιμία μετρήθηκαν σε 20 ασθενείς με σοβαρής μορφής παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} = 49 \pm 8 \text{ kg/m}^2$) και σε 7 μη παχύσαρκους εθελοντές. Οι παχύσαρκοι ασθενείς επανεξετάστηκαν μετά από μία εξάμηνη παρέμβαση. Η παρέμβαση περιελάμβανε μία χοληδοχοπαγκρεατική εκτροπή ($n = 8$), δηλαδή μία επέμβαση περιοδικής δυσασπορρόφησης λίπους ή μία υποθερμидική δίαιτα ($n = 9$). Μέσα σε 6 μήνες οι εθελοντές που έκαναν την επέμβαση έχασαν κατά μέσο όρο 33 ± 10 κιλά μέσω της δυσασπορρόφησης λίπους. Παρά το ακόμη αυξημένο $\Delta\text{ΜΣ}$ και μετά την επέμβαση ($39 \pm 8 \text{ kg/m}^2$) η ινσουλινοαντίσταση αντιστράφηκε πλήρως. Παράλληλα, η συσσώρευση των ενδομυϊκών λιπιδίων μειώθηκε μετά την παρέμβαση. Δεν έγινε όμως το ίδιο

και για το περισπλαχνικό λίπος ούτε το λίπος που εντοπίζεται ανάμεσα στις μυϊκές ίνες. Η έκφραση των υποδοχέων της ινσουλίνης GLUT - 4 αποκαταστάθηκε και οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης έγιναν φυσιολογικές. Στην ομάδα που έκανε δίαιτα, η απώλεια βάρους ήταν 14 ± 12 κιλά και η οποία συνοδεύτηκε με πολύ μέτριες αλλαγές στην ινσουλινοευαισθησία και στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών λιπιδίων. Το συμπέρασμα της συγκεκριμένης έρευνας είναι ότι η στέρηση του λίπους μπορεί να μειώσει επιλεκτικά το ενδομυϊκό λίπος και να οδηγήσει σε μία φυσιολογική μεταβολική κατάσταση (όσο αφορά την διάθεση γλυκόζης σε όλο το σώμα, η οποία εξαρτάται από την ινσουλίνη, το σήμα της ινσουλίνης ενδομυϊκά και τα επίπεδα της λεπτίνης στην συστηματική κυκλοφορία) παρά το γεγονός της ύπαρξης μεγάλου ποσού σωματικού λίπους ακόμη και μετά την παρέμβαση. Ίσως λοιπόν, το πιο σημαντικό όσο αφορά την σοβαρής μορφής παχυσαρκία να αποτελεί η ταχεία απώλεια βάρους μέσω μίας επέμβασης ώστε να βελτιωθεί η ινσουλινοαντίσταση και να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Σε μία άλλη έρευνα του Malenfant και συνεργατών (Malenfant et al, 2001) διερευνήθηκαν οι επιδράσεις της απώλειας βάρους στα ενδομυϊκά ενεργειακά υποστρώματα σε 6 παχύσαρκα άτομα ($\Delta M\Sigma = 34 \pm 5 \text{ kg/m}^2$) μέσω μυϊκών βιοψιών που πραγματοποιήθηκαν πριν και μετά την διατροφική παρέμβαση. Η παρέμβαση της απώλειας βάρους περιελάμβανε αρχικά διατροφή ενεργειακού περιορισμού (μείωση 700 kcal / ημ) διάρκειας 15 εβδομάδων και μετά προπόνηση αντοχής μαζί με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος διάρκειας περίπου 20 εβδομάδων. Το σωματικό βάρος μειώθηκε αρχικά κατά μέσο όρο 11 κιλά μόνο με τη δίαιτα και στην συνέχεια κατά 5 κιλά με τον συνδυασμό προπόνησης αντοχής – δίαιτας χαμηλού λίπους. Το ολικό περιεχόμενο γλυκογόνου στο μυ μειώθηκε σημαντικά μετά την υποθερμιδική δίαιτα. Μία παρόμοια αλλά όχι σημαντική μείωση παρατηρήθηκε και για το ολικό περιεχόμενο λίπους στο μυ. Μετά τον συνδυασμό προπόνησης αντοχής – δίαιτας χαμηλού λίπους το ολικό γλυκογόνο του μυ επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα ενώ το ενδομυϊκό λίπος πλησίασε τα φυσιολογικά επίπεδα. Οι συγκεντρώσεις λιπιδίων των μυϊκών ινών στα διάφορα άτομα δεν άλλαξαν εξαιτίας του πρωτοκόλλου σε όλους τους τύπους μυϊκών ινών αλλά οι συγκεντρώσεις γλυκογόνου στο μυ αυξήθηκαν μετά την προπόνηση αντοχής σε συνδυασμό με την δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Οι προπονητικές επιδράσεις μετρήθηκαν ως αυξημένες δραστηριότητες των ενζύμων – κλειδίων των μιτοχονδρίων. Παρ' όλο που τα ενδομυϊκά λιποειδή μειώθηκαν μετά την απώλεια βάρους, οι συγκεντρώσεις τους μέσα στις μυϊκές ίνες του κάθε ατόμου παρέμειναν αυξημένες. Η απώλεια βάρους δεν φαίνεται να επιδιόρθωσε αποτελεσματικά τις πιθανές βλαβερές επιδράσεις της υψηλής περιεκτικότητας των ενδομυϊκών λιπιδίων. Συμπερασματικά, τα παρόντα δεδομένα δείχνουν ότι η απώλεια βάρους επηρεάζει τα

ενεργειακά αποθέματα του μυ. Παρ' όλα ταύτα, η απώλεια βάρους τόσο μέσω δίαιτας όσο και σε συνδυασμό προπόνησης και δίαιτας δεν επηρέασαν τις συγκεντρώσεις αυτών των αποθεμάτων μέσα στις μυϊκές ίνες, τουλάχιστον στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε. Τα αποτελέσματα συνιστούν ότι η επαναφορά των ενδομυϊκών λιποειδών στα φυσιολογικά επίπεδα, λαμβάνοντας υπόψη τις συγκεντρώσεις του λίπους, είναι στην πραγματικότητα αρκετά δύσκολο να πραγματοποιηθεί και ίσως απαιτεί μία μακροχρόνια παρέμβαση.

Από την άλλη ο Gray και οι συνεργάτες του ήλεγξαν την υπόθεση ότι η απώλεια βάρους μπορεί να οδηγήσει σε μία μείωση του ενδομυϊκού λίπους, με συνακόλουθη αύξηση της δράσης της ινσουλίνης (Gray et al, 2003). Πάρθηκαν μυϊκές βιοψίες από 6 σοβαρά παχύσαρκους ασθενείς ($\Delta\text{ΜΣ} = 52,2 \pm 2,5 \text{ kg/m}^2$) πριν και μετά από γαστρική παράκαμψη. Μετά την παρέμβαση, υπήρξε μία μείωση κατά 47% στον $\Delta\text{ΜΣ}$ ($p < 0,01$) και μία 93% μείωση στο ομοιοστατικό μοντέλο ή HOMA ($7 \pm 1,9$ έναντι $0,5 \pm 0,1$). Το HOMA αποτελεί ένα δείκτη της δράσης της ινσουλίνης, ο οποίος όπως φαίνεται από την μεγάλη μείωση βελτιώθηκε. Το περιεχόμενο των ενδομυϊκών λιπιδίων μειώθηκε κατά 30% περίπου ($p < 0,05$). Σε σχέση με τον τύπο των μυϊκών ινών, τα ενδομυϊκά λιποειδή ήταν σημαντικά περισσότερα στον τύπο I μυϊκών ινών σε σχέση με τον τύπο II. Και στους δύο τύπους μυϊκών ινών υπήρξαν παρόμοιες μειώσεις στα ενδομυϊκά λιποειδή αλλά και τάση για ανάπτυξη μυϊκής ατροφίας. Δεν υπήρξαν αλλαγές στα σχετικά ποσοστά των τύπων των μυϊκών ινών ή στην γλυκολυτική ή οξειδωτική ικανότητα μετά την απώλεια βάρους. Συμπερασματικά, παρά τα διαφορετικά αρχικά επίπεδα και την πιθανή ατροφία, η απώλεια βάρους φαίνεται ότι μείωσε την συσσώρευση του ενδομυϊκού λίπους σε παρόμοια σχετική έκταση τόσο στις τύπου I μυϊκές ίνες όσο και στις τύπου II. Αυτή η μείωση στα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια ίσως συντελεί στην βελτίωση της δράσης της ινσουλίνης, όπως παρατηρήθηκε μετά την απώλεια βάρους.

Έχει παρατηρηθεί ότι αυξήσεις στα ενδομυϊκά λιπαρά άκυλο – CoA μακράς αλυσού έχουν εμπλακεί στην παθογένεση της ινσουλινοαντίστασης στο σκελετικό μυ. Για τον έλεγχο αυτής της υπόθεσης ο Houmard και οι συνεργάτες του μέτρησαν το περιεχόμενο των άκυλο – CoA των λιπαρών οξέων μακράς αλυσού στον τετρακέφαλο μυ και την δράση της ινσουλίνης σε 11 ασθενείς με σοβαρής μορφής παχυσαρκία πριν και μετά την απώλεια βάρους (Houmard et al, 2002). Η απώλεια βάρους επιτεύχθηκε με γαστρική παράκαμψη. Η παρέμβαση έδειξε σημαντική απώλεια βάρους (από $142,3 \pm 6,8$ σε $79,6 \pm 4,1$ κιλά). Η ινσουλίνη νηστείας μειώθηκε κατά 84% και η ινσουλινοευαισθησία αυξήθηκε κατά 360% περίπου. Η συγκέντρωση του παλμυτόυλο –

CoA (16:0) στο μυ μειώθηκε κατά 35% μετά την απώλεια βάρους ενώ επιπλέον μειώθηκαν κατά 17% οι συγκεντρώσεις του στεαρικού – CoA (18:0) και κατά 30% του λινολεατικού – CoA (18:2) ($p < 0,05$). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις των λιπαρών εστέρων του παλμιτικού, του ελαϊκού (18:1) ή στα συνολικά επίπεδα εστέρων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου. Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν μία μείωση στο περιεχόμενο των άκυλο – CoA των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου ενδομυϊκά ίσως είναι υπεύθυνη, έστω εν μέρει, για την βελτιωμένη (αυξημένη) δράση της ινσουλίνης που παρατηρήθηκε μετά την απώλεια βάρους στους εθελοντές με σοβαρής μορφής παχυσαρκία.

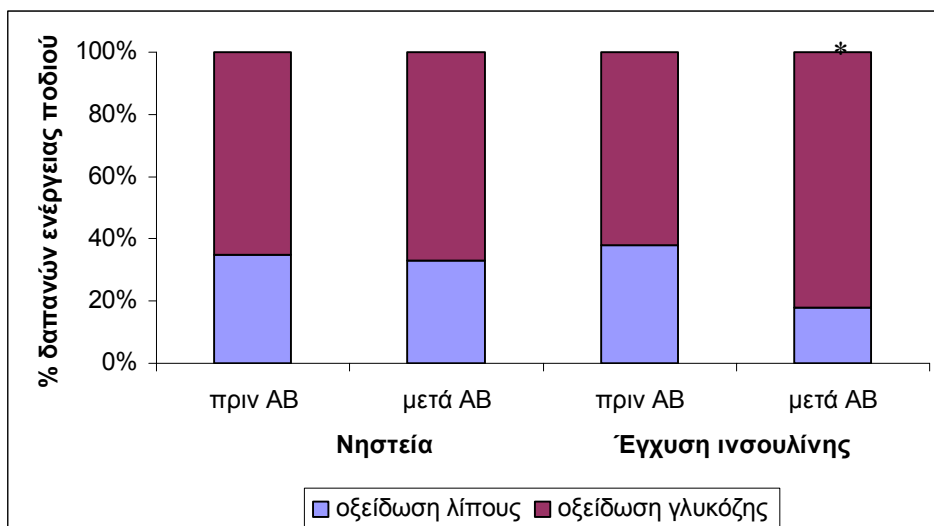
Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η ινσουλinoαντίσταση σχετίζεται με τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος και το περιεχόμενο των λιποειδών τόσο ενδομυϊκά όσο και ενδοηπατικά, ο Tamura και οι συνεργάτες του (Tamura et al, 2005) εξέτασαν την επίδραση της δίαιτας (διάρκειας 2 εβδομάδων) και την επίδραση της άσκησης στο ολικό λίπος σώματος, στα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος, στο περιεχόμενο των ενδοκυτταρικών λιπιδίων στο μυ και στο ήπαρ και στην περιφερική ινσουλinoευαισθησία. Συγκεκριμένα, 14 ασθενείς με διαβήτη τύπου II χωρίστηκαν σε μία ομάδα δίαιτας ($n=7$) και σε μία ομάδα δίαιτα σε συνδυασμό με άσκηση ($n = 7$). Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις πριν και μετά την παρέμβαση. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος δεν μεταβλήθηκαν και ότι το ολικό λίπος σώματος είχε μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση και στις δύο ομάδες μετά την παρέμβαση. Τα ενδομυϊκά λιποειδή μειώθηκαν κατά 19% και ο ρυθμός έγχυσης γλυκόζης αυξήθηκε κατά 57% στην ομάδα συνδυασμού δίαιτας – άσκησης, ενώ δεν υπήρξε καμία αλλαγή στην άλλη ομάδα (μόνο δίαιτα). Παρ' όλα ταύτα, στα ενδοηπατικά λιπίδια παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση και στις δύο ομάδες. Επομένως, οι ερευνητές βρήκαν ότι σε δύο εβδομάδες δίαιτας και άσκησης τα ενδομυϊκά λιποειδή μειώθηκαν και η πρόσληψη γλυκόζης στο μυ αυξήθηκε, ενώ η δίαιτα τόσο μόνη της όσο σε συνδυασμό με αύξηση μείωσε τα ενδοηπατικά λιποειδή. Αυτά τα ευρήματα αποδείχθηκαν παρά μία μικρή μείωση στο σωματικό λίπος και παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος.

Ο Goodpaster και οι συνεργάτες του (Goodpaster et al, 1999, Goodpaster et al, 2000), ο Kelley και οι συνεργάτες του (Kelley et al, 1999) και ο Simoneau και οι συνεργάτες του (Simoneau et al, 1999) μελέτησαν το γεγονός της απώλειας βάρους σε ένα γκρουπ παχύσαρκων ανδρών και γυναικών. Η παρέμβαση της απώλειας βάρους είχε σαν αποτέλεσμα να μειωθούν το βάρος (με μία μέση τιμή απώλειας τα 14 κιλά περίπου), ο ΔΜΣ, η ολική μάζα λίπους καθώς και

ο υποδόριος και ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός, ενώ παράλληλα βελτιώθηκε η ινσουλινοαντίσταση. Επιπλέον, φάνηκε ότι η απώλεια βάρους τροποποίησε την σύσταση του σκελετικού μυ. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι μειώθηκε μερικώς το περιεχόμενο του λίπους μέσα στο μυ (Goodpaster et al, 1999).

Η απώλεια βάρους μείωσε σημαντικά την ποσότητα των ουδέτερων λιπιδίων που περιέχονται μέσα στις μυϊκές ίνες (πχ. ενδομυϊκά τριγλυκερίδια) σε μη διαβητικά παχύσαρκα άτομα και σε παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη τύπου II (Goodpaster et al, 2000). Πραγματικά, οι κλινικές παρεμβάσεις απώλειας βάρους μπορούν να μειώσουν την υπερβολική αποθήκευση λίπους μέσα στο σκελετικό μυ, το οποίο φαίνεται να μετριάξει την ινσουλινοαντίσταση.

Το γεγονός της απώλειας βάρους στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων στο μυ εξετάστηκε όπως αναφέρθηκε από τον Kelley και τους συνεργάτες του (Kelley et al, 1999). Παρ' όλο που ο ινσουλινοεπηρεαζόμενος μεταβολισμός της γλυκόζης στο σκελετικό μυ βελτιώθηκε κατά 50% περίπου, οι επιδράσεις της απώλειας βάρους στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων ήταν αξιοσημείωτα περισσότερο οξείες. Η μειωμένη εξάρτηση στην οξειδωση του λίπους κατά το μεταγευματικό στάδιο σε παχύσαρκους ασθενείς παρέμεινε και μετά την απώλεια βάρους (όπως φαίνεται στο παρακάτω γράφημα). Παρ' όλο που οι ρυθμοί πρόσληψης ελεύθερων λιπαρών οξέων από το πόδι ήταν χαμηλότεροι μετά την απώλεια βάρους κατά το μεταγευματικό στάδιο, οι ρυθμοί οξειδωσης λίπους στο πόδι παρέμειναν χαμηλοί μετά την απώλεια βάρους, με κατάληξη μία χαμηλότερη καθαρή αποθήκευση λιπαρών οξέων μέσα στο μυ. Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, η δραστηριότητα της CPT δεν άλλαξε, αλλά η οξειδωτική ικανότητα των ενζύμων ουσιαστικά μειώθηκε μετά την απώλεια βάρους.



Γράφημα 2: Σε κατάσταση νηστείας, η ποσότητα της ενέργειας που προέρχονταν από την οξείδωση λίπους δεν μεταβλήθηκε με την απώλεια βάρους (AB), όμως μετά από έκκριση ινσουλίνης η απώλεια βάρους οδήγησε σε μεγαλύτερη καταστολή της οξείδωσης λίπους (* $P < 0,01$). Kelley et al, 1999.

Παρ' όλα ταύτα, η απώλεια βάρους δεν φάνηκε να επηρεάζει το μεταβολισμό του λίπους μέσα στο μυ κατά το στάδιο έγχυσης ινσουλίνης. Κατά την έγχυση ινσουλίνης, τα επίπεδα των αρτηριακών FFA και οι ρυθμοί πρόσληψης των FFA πλάσματος από το πόδι ήταν χαμηλότεροι μετά την απώλεια βάρους σε σχέση με τις ίδιες ακριβώς συνθήκες πριν την απώλεια βάρους. Η έγχυση ινσουλίνης επιπλέον καταστέλλει σημαντικά την οξείδωση λίπους στους ιστούς του ποδιού, σε σύγκριση με την αξιοσημείωτη απότομη αντίδραση στην ινσουλίνη πριν την απώλεια βάρους. Αυτά τα ευρήματα καταδεικνύουν περισσότερο αποτελεσματική καταστολή της λιπόλυσης από την ινσουλίνη στο πόδι μετά την απώλεια βάρους, κάτι το οποίο έχει παρατηρηθεί και σε λεπτούς εθελοντές. Λαμβάνοντας υπόψη τις προηγούμενες έρευνες φαίνεται ότι μετά την απώλεια βάρους υπάρχει μία επίμονη βλάβη του μεταβολισμού του λίπους στο σκελετικό μυ σε κατάσταση νηστείας αλλά όμως βελτιώνεται η καταστολή τόσο της λιπόλυσης όσο και της οξείδωσης λίπους από την ινσουλίνη. Η προπόνηση σε λεπτά υγιή άτομα αυξάνει την ικανότητα των οξειδωτικών ενζύμων και τους ρυθμούς οξείδωσης λιπαρών οξέων από τις ενδομυϊκές αποθήκες κατά την διάρκεια της άσκησης (Hurley et al, 1986). Αυτά τα ευρήματα συνιστούν ότι οι διαταραχές στο μεταβολισμό του λίπους καθώς και μία αυξημένη περιεκτικότητα τριγλυκεριδίων μέσα στο μυ ίσως αποτελούν τις κύριες βλάβες οι οποίες οδηγούν στην παχυσαρκία, παρά ότι συμβαίνει το αντίστροφο (ότι δηλαδή οι βλάβες προκύπτουν από την παχυσαρκία).

Όσο αφορά την επίδραση της άσκησης μόνο χωρίς την επίδραση της δίαιτας, ο Gan και οι συνεργάτες του (Gan et al, 2003) εξέτασαν την επίδραση της μέτριας έντασης άσκησης στις αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην σπλαχνική παχυσαρκία, στο ενδομυϊκό περιεχόμενο λιπιδίων και στην δράση της ινσουλίνης σε παχύσαρκους και υπέρβαρους άνδρες, οι οποίοι δεν έκαναν κανενός είδους άσκηση πριν την μελέτη. Τα ενδομυϊκά λιποειδή, το σωματικό λίπος, τα λιπίδια πλάσματος, η δράση της ινσουλίνης και η οξείδωση των διάφορων ενεργειακών υποστρωμάτων μετρήθηκε σε 18 μη διαβητικούς υπέρβαρους και παχύσαρκους άνδρες, οι οποίοι δεν έκαναν άσκηση (ηλικίας $37,4 \pm 1,3$ χρόνια και $\Delta MΣ = 30,9 \pm 0,7$ kg/m²). Έγιναν τρεις μετρήσεις: μία αρχική, μία μετά από τα δύο πρώτα από τα τέσσερα σειτ αερόβιας άσκησης (στο 55-70% της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου VO_{2max} για 40 λεπτά σε κάθε περίοδο άσκησης) και μία τελική μετά την ολοκλήρωση της μελέτης δηλαδή των 4 περιόδων άσκησης την εβδομάδα για 10 εβδομάδες κατά μέσο όρο (οι μετασχηματικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε διάστημα 24 έως

36 ωρών μετά το τελευταίο σετ άσκησης κάθε περιόδου. Η μέση πρόσληψη γλυκόζης και ο ρυθμός οξείδωσης λίπους αυξήθηκαν κατά 16% και 41% αντίστοιχα, ενώ μετά το τέλος του προγράμματος οι αυξήσεις ήταν ακόμη μεγαλύτερες. Η μέση αερόβια ικανότητα αυξήθηκε κατά 11% και η σπλαχνική παχυσαρκία μειώθηκε κατά 5% στο τέλος της παρέμβασης. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα των ενδομυϊκών λιποειδών δεν άλλαξαν. Μετασκησιακές αυξήσεις στην πρόσληψη γλυκόζης προβλέφθηκαν από την αύξηση της αερόβιας ικανότητας ($r=0,726$ και $p=0,001$) και από το μέγεθος της μείωσης του σπλαχνικού λίπους ($r= -0,544$ και $p=0,02$) και όχι από κάποια αλλαγή στα ενδομυϊκά λιποειδή ή στα επίπεδα των λιπαρών εστέρων του ακετυλοσυνενζύμου Α. Τα αποτελέσματα της έρευνας καταδεικνύουν ότι σε υπέρβαρους και παχύσαρκους άνδρες, παρατηρούνται αυξήσεις στην ινσουλινοευαισθησία με μέτριας έντασης άσκηση μέσω βελτιώσεων στην αερόβια ικανότητα και μειώσεων στο σπλαχνικό λίπος. Οι παρατηρούμενες αυξήσεις στην ινσουλινοευαισθησία είναι ανεξάρτητες από το περιεχόμενο του μυ σε τριγλυκερίδια και ανεξάρτητες από τα επίπεδα του μυ σε μακράς αλύσου εστέρες του ακετυλοσυνενζύμου Α.

Περίληπτικά

Περίληπτικά, έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στο σκελετικό μυ τόσο σε παχύσαρκα άτομα όσο και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, σε σύγκριση με μη παχύσαρκα άτομα. Σε υγιείς, ο σκελετικός μυς έχει μία ικανότητα να χρησιμοποιεί τόσο υδατάνθρακες όσο και λίπος ως ενεργειακά υποστρώματα, καθώς και να μεταβάλλει την χρήση αυτών των υποστρωμάτων ανάλογα με τις ορμονικά σήματα (κυρίως της ινσουλίνης) και τη διαθεσιμότητα των υποστρωμάτων. Αυτή η μεταβολική ευελιξία είναι το κλειδί του κυριάρχου ρόλου ότι δηλαδή ο σκελετικός μυς μπορεί να έχει την ολική ισορροπία στα καύσιμά του. Στην παχυσαρκία και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπάρχει μία απώλεια αυτής της ευελιξίας και έτσι παρουσιάζεται μία έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας. Οι ρυθμοί οξείδωσης λίπους δεν καταστέλλονται αποτελεσματικά ως αντίδραση στην έκκριση ινσουλίνης, αλλά ούτε αυξάνονται αποτελεσματικά σε κατάσταση νηστείας. Ένα σημαντικό μορφολογικό χαρακτηριστικό του σκελετικού μυ στην παχυσαρκία και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II είναι ένα αυξημένο περιεχόμενο τριγλυκεριδίων. Η αύξηση του λίπους μέσα στο μυϊκό ιστό φαίνεται ότι σχετίζεται ισχυρά με την ινσουλινοαντίσταση και ίσως δεν αποτελεί απλώς μία παθητική διαδικασία, αφού παρατηρείται επιπλέον αυξημένη συσσώρευση λίπους και σε άλλους ιστούς. Έτσι, στους παχύσαρκους και διαβητικούς τύπου II υπάρχει συσσώρευση λίπους μέσα στο σκελετικό μυ. Μία προσπάθεια για να αλλάξει ο σκελετικός μυς στους παχύσαρκους και διαβητικούς τύπου II έτσι ώστε να βελτιωθεί η ικανότητα οξείδωσης λίπους και η μεταβολική ευελιξία πρέπει να αποτελεί σημαντικό συστατικό της θεραπείας αυτών των μεταβολικών συνδρόμων.

1.10 Σκοπός και αναγκαιότητα της μελέτης

Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η εφαρμογή ενός διατροφικού προγράμματος παρέμβασης σε 4 παχύσαρκες γυναίκες εκ των οποίων οι 3 είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, ενώ 2 από αυτές το γνώριζαν. Η παρέμβαση περιλαμβάνει την απώλεια του 8-10% του αρχικού σωματικού βάρους των εθελοντών. Η εφαρμογή του διατροφικού προγράμματος έχει ως απώτερο στόχο να διερευνήσει τα ενδομυϊκά λιποειδή πριν και μετά την παρέμβαση, μέσω μυϊκών βιοψιών στον τετρακέφαλο μυ. Επιπλέον, αποσκοπεί στο να ερευνήσει την βελτίωση ή όχι της παρατηρούμενης ινσουλινοαντίστασης στους εθελοντές με τα παραπάνω σύνδρομα. Η έλλειψη ερευνών που να μελετούν την τύχη των ενδομυϊκών λιποειδών μετά προγράμματα παρέμβασης απώλειας βάρους σε παχύσαρκους και διαβητικούς, με την χρήση της μυϊκής βιοψίας, καθιστά αναγκαία την έρευνα σε αυτό το επίπεδο. Το ίδιο συνιστούν, τα αντιφατικά αποτελέσματα που παρατηρούνται σχετικά με τα ενδομυϊκά λιποειδή σε παχύσαρκους και διαβητικούς και εάν αυτά βελτιώνονται με την απώλεια βάρους ή όχι.

Το πρόγραμμα απώλειας βάρους περιελάμβανε εβδομαδιαίες συναντήσεις είτε στο Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά είτε στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. Κάθε εβδομάδα οι εθελοντές λάμβαναν εβδομαδιαίο πρόγραμμα διατροφής, ήπιας μορφής αφού το ενεργειακό έλλειμμα καθορίστηκε στις 500-1000 θερμίδες ανάλογα με την συμμόρφωση του κάθε ατόμου στο πρόγραμμα και το μέγεθος των ενεργειακών απαιτήσεων. Η σύσταση της διαίτας βασίστηκε στις διεθνείς συστάσεις για διαβητικούς. Συγκεκριμένα η διατροφή περιείχε 50-55% της ολικής ενέργειας υδατάνθρακες, 15-20% πρωτεΐνη και 25-30% λίπος. Η διάρκεια του προγράμματος ήταν διαφορετική για το κάθε άτομο, μέχρι οι εθελοντές να χάσουν το 8-10% του αρχικού σωματικού τους βάρους.

Όσο αφορά τον έλεγχο της φυσικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ηλεκτρονικών βηματομέτρων. Κάτι τέτοιο επιτρέπει τη συνεχή μέτρηση της συνολικής φυσικής δραστηριότητας, καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Ως μέτρο της φυσικής δραστηριότητας θεωρήθηκε ο αριθμός των βημάτων που πραγματοποιούνται σε ημερήσια βάση.

Πρέπει να σημειωθεί ότι πριν και μετά την παρέμβαση πραγματοποιήθηκαν μυϊκές βιοψίες στο τετρακέφαλο μυ, ενώ παράλληλα έγιναν τεστ ανοχής γλυκόζης, μέτρηση βασικού μεταβολισμού και βιοχημικές αναλύσεις.

Ο κύριος σκοπός της μελέτης ήταν η μελέτη των ενδομυϊκών λιποειδών και συγκεκριμένα των τριγλυκεριδίων και των διγλυκεριδίων και η συσχέτισή τους με την ινσουλινοαντίσταση πριν και μετά την εφαρμογή ενός προγράμματος απώλειας βάρους σε παχύσαρκους και ασθενείς με διαβήτη τύπου II.

Η αναγκαιότητα αυτής της μελέτης έγκειται στο γεγονός ότι ασχολείται με την εφαρμογή ενός διατροφικού προγράμματος παρέμβασης σε παχύσαρκους και ασθενείς με διαβήτη τύπου II, και μελετά τα αποτελέσματα αυτής της παρέμβασης όσο αφορά το ενδομυϊκό περιεχόμενο των τριγλυκεριδίων και κυρίως των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων και την συσχέτισή τους με την ινσουλινοαντίσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Συμμετέχοντες

Στην παρούσα μελέτη έλαβαν μέρος 4 παχύσαρκες γυναίκες, εκ των οποίων οι 3 είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Από τις 3 ασθενείς με διαβήτη τύπου II, οι 2 μόνο γνώριζαν ότι έπασχαν από την συγκεκριμένη ασθένεια ενώ στην μία διαγνώστηκε η νόσος κατά την διάρκεια του προγράμματος.

2.2 Μεθοδολογία παρέμβασης

Στην παρούσα έρευνα διενεργήσαμε μια πιλοτική διερεύνηση για την επίδραση της απώλειας βάρους στα ενδομυϊκά λιποειδή (τριγλυκερίδια και διγλυκερίδια), μέσω μυϊκών βιοψιών στον τετρακέφαλο μυ, 4 παχύσαρκων γυναικών εκ των οποίων οι 3 είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Επιπλέον, ελέγξαμε εάν η απώλεια βάρους βελτίωσε ή όχι την παρατηρούμενη ινσουλινοαντίσταση.

Η παρέμβαση περιελάμβανε την εφαρμογή ενός πιλοτικού προγράμματος απώλειας του 8-10% του αρχικού σωματικού βάρους μέσω δίαιτας θερμιδικού περιορισμού. Το πρόγραμμα απώλειας βάρους περιελάμβανε εβδομαδιαίες συναντήσεις είτε στο Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά είτε στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. Κάθε εβδομάδα οι εθελοντές λάμβαναν εβδομαδιαίο πρόγραμμα διατροφής, ήπιας μορφής αφού το ενεργειακό έλλειμμα καθορίστηκε στις 500-1000 θερμίδες ανάλογα με την συμμόρφωση του κάθε ατόμου στο πρόγραμμα και το μέγεθος των ενεργειακών απαιτήσεων. Η σύσταση της δίαιτας βασίστηκε στις διεθνείς συστάσεις για διαβητικούς. Συγκεκριμένα η διατροφή περιείχε 50-55% της ολικής ενέργειας υδατάνθρακες, 15-20% πρωτεΐνη και 25-30% λίπος. Η διάρκεια του προγράμματος ήταν διαφορετική για το κάθε άτομο, δηλαδή μέχρι οι εθελοντές να χάσουν το 8-10% του αρχικού σωματικού τους βάρους.

Πρέπει να σημειωθεί ότι πριν και μετά την παρέμβαση πραγματοποιήθηκαν μυϊκές βιοψίες στο τετρακέφαλο μυ, ενώ παράλληλα έγιναν μέτρηση βασικού μεταβολισμού (RMR), μέτρηση σύστασης σώματος με την μέθοδο διπλής απορρόφησης ακτίνων X (DXA) και βιοχημικές αναλύσεις.

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν ήταν το ύψος, το βάρος σώματος και ο υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος (BMI). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν τηρώντας τις απαιτούμενες διαδικασίες με βάση τα ακόλουθα κριτήρια. Τα άτομα ζυγίστηκαν χωρίς παπούτσια και φορώντας ανάλαφρη ένδυση σε ζυγό SECA (SECA 712, Germany) με ακρίβεια 0,1 kg. Το ύψος των εθελοντών μετρήθηκε χωρίς να φορούν υποδήματα, με τα πόδια ενωμένα και το κεφάλι να βρίσκεται σε τέτοια θέση, ώστε η ευθεία Frankfurt plane (η οριζόντια γραμμή που εκτείνεται από το κάτω άκρο της κόγχης του ματιού και το μέσο της μύτης ως το μέσο του αυτιού) να είναι σε οριζόντια θέση παράλληλα με το έδαφος. Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε με αναστημόμετρο SECA (SECA 220, Germany) και με ακρίβεια 0,5 cm. Ο δείκτης μάζας σώματος ορίζεται και μετριέται ως το βάρος σε κιλά δια το ύψος στο τετράγωνο σε μέτρα.

Για την αξιολόγηση της σύστασης σώματος αλλά και για τα επίπεδα της οστικής τους πυκνότητας χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος διπλής απορρόφησης ακτίνων X (DXA), που βασίζεται στο σκανάρισμα του σώματος από μία σφραγισμένη πηγή εκπομπής πρωτονίων. Ο μαλακός ιστός διαχωρίζεται από τα οστά λόγω του διαφορετικού συντελεστή απορρόφησης που εμφανίζουν. Έρευνες έχουν δείξει ότι το DXA είναι ικανό να δώσει υπολογισμούς για το ποσοστό λίπους και της μυϊκής μάζας με υψηλό βαθμό ακρίβειας (Deakin, 2000). Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν με αυτή τη μέθοδο αφορούν την άλιπη μάζα σώματος, τους άλιπους μαλακούς ιστούς, την μάζα λίπους και το ποσοστό λίπους στο σώμα των εξεταζόμενων.

Το συγκεκριμένο πρόγραμμα παρέμβασης είναι πιλοτικό και συνεχίζεται με αρκετούς εθελοντές και νέους παράγοντες προς εξέταση.

2.3 Βιοχημική εκχύλιση λιποειδών – Πλεονεκτήματα και Περιορισμοί

Ανάμεσα στις διάφορες μεθοδολογίες που υπάρχουν για τον προσδιορισμό των ενδομυϊκών λιποειδών, η βιοχημική εκχύλιση των λιποειδών είναι πλεονεκτική για τους στόχους της παρούσας εργασίας, καθώς επιτρέπει το σαφή διαχωρισμό των διαφόρων τάξεων λιποειδών για την ποσοτικοποίησή τους. Μέθοδοι όπως η πυρηνική μαγνητική αντήχηση ή η ιστοχημεία, εκτός του ότι απαιτούν ειδικό και δαπανηρό εξοπλισμό, έχουν το μειονέκτημα ότι ενδεχομένως δε διαχωρίζουν τις διάφορες τάξεις λιποειδών και ιδιαίτερα τους εστέρες της γλυκερόλης.

Ωστόσο, η βιοχημική εκχύλιση των ενδοκυτταρικών λιποειδών παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς. Ο κυριότερος από αυτούς είναι η διακύμανση η οποία παρατηρείται στη μέτρηση των ενδοκυτταρικών λιποειδών. Αν και οι διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις διάφορες μελέτες μπορεί να οφείλονται στη διαφορετική μεθοδολογία που χρησιμοποιεί κάθε εργαστήριο, ωστόσο, η μεγάλη διακύμανση που παρατηρείται σε κάθε μελέτη χωριστά είναι επίσης πολύ υψηλή. Η διακύμανση αυτή ενδεχομένως οφείλεται στην ετερογένεια των κυττάρων στο σημείο της βιοψίας (με αποτέλεσμα σε κάποιες βιοψίες να λαμβάνεται μεγαλύτερο ποσοστό κυττάρων τύπου Ι από ότι ΙΙ και αντίθετα) ή σε πιθανή επιμόλυνση του δείγματος από λιποκύτταρα (Guo, 2001). Με δεδομένο ότι ο κυτταρικός ιστός περιέχει τριγλυκερίδια σε ποσοστό περίπου 1%, ενώ τα λιποκύτταρα σχεδόν κατά 100% (Guo et al, 2001), οποιαδήποτε βαθμού τέτοια επιμόλυνση μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στο τελικό αποτέλεσμα. Υψηλή διακύμανση έχει παρατηρηθεί στον προσδιορισμό των ενδοκυτταρικών λιποειδών και κατά τον προσδιορισμό των τριγλυκεριδίων από το ίδιο δείγμα κυτταρικού ιστού, ενώ ο μικρο-ανατομικός καθαρισμός του δείγματος από το λίπος που βρίσκεται μεταξύ των κυττάρων με τη χρήση στερεοσκοπικού μικροσκοπίου μπορεί να μειώσει τη διακύμανση (συντελεστής μεταβλητότητας) στο 10-20% (Guo, 2001). Η λυοφιλοποίηση (ξηράνση υπό ψύξη) του κυτταρικού ιστού αποτελεί έναν εύκολο και πρακτικό τρόπο μικρο-ανατομικού καθαρισμού του δείγματος, επιτρέποντας ταυτόχρονα και την άμεση ψύξη του κυτταρικού ιστού μετά τη λήψη του. Μια μελέτη έχει δείξει ότι με τη χρήση λυοφιλοποίησης και μικροσκοπικού καθαρισμού του κυτταρικού ιστού από λιποκύτταρα και συνδετικό ιστό η διακύμανση ανάμεσα σε τρεις επαναλαμβανόμενες βιοψίες σε συνθήκες ηρεμίας είναι της τάξης του 19.8% (Wendling et al, 1996). Αυτή η τιμή διακύμανσης είναι από τις μικρότερες που έχουν αναφερθεί στη μέτρηση των ενδοκυτταρικών τριγλυκεριδίων. Ανάλογα δεδομένα για τη μέτρηση άλλων τάξεων λιποειδών στο κυτταρικό ιστό δεν υπάρχουν.

Στην παρούσα μελέτη ο προσδιορισμός των ενδοκυτταρικών τριγλυκεριδίων και τριγλυκεριδίων έγινε μετά από λυοφιλοποίηση του ιστού και την απομάκρυνση άλλων κυττάρων με εξέταση σε στερεοσκοπικό μικροσκόπιο. Η λήψη των δειγμάτων έγινε με βελόνα βιοψίας τύπου trocar από τον τετρακέφαλο μυ, έτσι όπως έχει περιγραφεί από τον Bergstrom (Bergstrom, 1962), με εφαρμογή αρνητικής πίεσης (Evans et al, 1982). Η εκχύλιση των ενδοκυτταρικών λιποειδών έγινε με χρήση μίγματος χλωροφορμίου – μεθανόλης, έτσι όπως έχει περιγραφεί από τους Folch και συνεργάτες (Folch et al, 1957), με την προσθήκη βουτυλιωμένου υδροξυ-τολουολίου ως αντιοξειδωτικό. Ο διαχωρισμός των διαφόρων τάξεων λιποειδών έγινε με εκχύλιση στερεής φάσης, έτσι όπως έχει προταθεί από τους Kaluzny και συνεργάτες (Kaluzny et

al, 1985). Το πρωτόκολλο αυτό είναι πλεονεκτικότερο σε σχέση με άλλες βιοχημικές μεθόδους, όπως η χρωματογραφία στήλης, καθώς έχει μεγάλη απόδοση, είναι απλό και επιπλέον δεν απαιτεί ιδιαίτερη κατεργασία του δείγματος για την απομάκρυνση των φωσφολιποειδών. Η περαιτέρω επεξεργασία των υπό εξέταση λιποειδικών κλάσεων περιλαμβάνει υδρόλυση των λιπαρών οξέων και μεθυλεστεροποίηση, με αντίδραση τριφθοριούχου βορίου (Morrison et al, 1964). Ο ποσοτικός και ποιοτικός προσδιορισμός των παραγόμενων μεθυλεστέρων έγινε με αέρια χρωματογραφία, με ανιχνευτή ιονισμού φλόγας και χρησιμοποιώντας ως πρότυπα βαθμονόμησης τρεις αραιώσεις μίγματος μεθυλεστέρων γνωστής σύστασης (γραμμική καμπύλη τριών σημείων). Ο προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων και των διγλυκεριδίων έγινε διαιρώντας το άθροισμα της μοριακής συγκέντρωσης των ανιχνευθέντων μεθυλεστέρων κάθε λιποειδικής κλάσης δια του τρία και δύο αντίστοιχα.

2.4 Εκτίμηση ινσουλινοαντίστασης

Για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης χρησιμοποιήθηκε το ομοιοστατικό μοντέλο (HOMA) (Matthews et al, 1985). Βέβαια, η πρότυπη μέθοδος είναι η μέτρηση του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης σε συνθήκες υπερινσουλιναιμίας – ευγλυκαιμίας (DeFronzo et al, 1979). Το ομοιοστατικό μοντέλο στηρίζεται στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας στο αίμα. Έχει αποδειχτεί ότι το μοντέλο αυτό παρουσιάζει υψηλού βαθμού συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη η οποία προσδιορίζεται με βάση την πρότυπη μέθοδο, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το βαθμό παχυσαρκίας και την παρουσία ή όχι σακχαρώδη διαβήτη (Bonora et al, 2000). Η γλυκόζη και όλες οι άλλες βιοχημικές εξετάσεις πλάσματος έγιναν σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή, ενώ η μέτρηση της ινσουλίνης έγινε με ενζυμική μέθοδο ανοσοαπορρόφησης (ELISA).

2.5 Προσδιορισμός Φυσικής Δραστηριότητας

Κατά την διάρκεια της έρευνας προσδιορίσαμε την φυσική δραστηριότητα των εθελοντών με τη χρήση ηλεκτρονικών βηματομέτρων. Η χρήση αυτών των βηματομέτρων επιτρέπει τη συνεχή μέτρηση της συνολικής φυσικής δραστηριότητας, καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Έχει βρεθεί ότι τα βηματομέτρα αυτού του είδους μπορούν να μετρήσουν τα βήματα που πραγματοποιούνται με ικανοποιητική ακρίβεια (Crouter et al, 2003). Για να θεωρείται κάποιος «φυσικά δραστήριος» είναι απαραίτητο να πραγματοποιεί τουλάχιστον 10.000 βήματα την ημέρα ενώ αν η δραστηριότητά του ξεπερνά τα 12.500 βήματα / ημέρα θεωρείται πολύ υψηλή (Tudor – Loche & Bassett, 2004). Στην παρούσα μελέτη, το όριο των 10.000 βημάτων /

ημέρα χρησιμοποιήθηκε ως σύσταση για την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Πρέπει να σημειωθεί ότι έγινε απλώς μία σύσταση για αύξηση της φυσικής δραστηριότητας χωρίς αυτό να αποτελεί στόχο του προγράμματος παρέμβασης. Σε μια μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε καταγραφή της φυσικής δραστηριότητας (με την χρήση ηλεκτρονικών βηματομέτρων) σε 2 ομάδες γυναικών, εκ των οποίων η μία ομάδα είχε ως στόχο να πραγματοποιεί τουλάχιστον 10.000 βήματα ημερησίως και η άλλη ομάδα να πραγματοποιεί περπάτημα τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας για 30 λεπτά, έδειξε ότι οι γυναίκες στις οποίες δόθηκε η σύσταση των 10.000 βημάτων ημερησίως περπατούσαν γενικά περισσότερο (Hultquist et al, 2005). Στη μελέτη αυτή φάνηκε επίσης ότι η σύσταση των 30 λεπτών περπατήματος, η οποία αποτελεί τη σύσταση για το γενικό πληθυσμό στις Η.Π.Α. (Pate et al, 1995) είναι ισοδύναμη με τη σύσταση των 10.000 βημάτων.

2.6 Μεθοδολογικοί περιορισμοί

Ένας σημαντικός μεθοδολογικός περιορισμός σε παρεμβάσεις οι οποίες περιλαμβάνουν απώλεια βάρους μέσω άσκησης είναι η διάρκεια του προγράμματος παρέμβασης. Είναι γενικά γνωστό ότι η ανταπόκριση σε μια υποθερμιδική δίαιτα παρουσιάζει πολύ μεγάλη διακύμανση σε ότι αφορά την απώλεια βάρους (Greco et al, 2002). Κατά συνέπεια, η εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος παρέμβασης για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μπορεί να παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα, καθώς η διακύμανση στην απώλεια βάρους μπορεί να επηρεάζει επίσης και τις μετρήσεις των υπό εξέταση μεταβλητών. Μια άλλη προσέγγιση είναι η διατήρηση του προγράμματος για τόσο χρονικό διάστημα, όσο απαιτηθεί για την απώλεια ενός συγκεκριμένου ποσοστού του αρχικού σωματικού βάρους. Όλες οι εκτεταμένες κλινικές μελέτες οι οποίες έχουν διερευνήσει το ρόλο παραγόντων του τρόπου ζωής στο γλυκαιμικό έλεγχο και στην επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη είχαν θέσει ως στόχο μια απώλεια βάρους η οποία να είναι μικρότερη από το 10% του αρχικού βάρους (Eriksson & Lindgarde, 1991, Pan et al, 1997, Tuomilehto et al, 2001, Knowler et al, 2002, Mensink et al, 2003). Μια τέτοιου βαθμού μείωση στο σωματικό βάρος έχει φανεί ότι μπορεί να προκαλέσει σημαντικές διαφοροποιήσεις στα ενδομυϊκά λιποειδή σε παχύσαρκα άτομα (He et al, 2004). Έτσι, στην παρούσα μελέτη, στόχος απώλειας βάρους ως προς την διαιτητική παρέμβαση ήταν το 8-10 % του αρχικού βάρους. Ο στόχος αυτός αντιπροσωπεύει τα ανώτερα όρια του εύρους του 5-10% που έχει προταθεί από τον Αμερικανικό Σύνδεσμο Διαβήτη για την πρόληψη ή τη καθυστέρηση της εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη (Sherwin et al, 2004). Η παρέμβαση είχε ήπια μορφή και το ενεργειακό της έλλειμμα ήταν της τάξης των 500-1000 θερμίδων ημερησίως (Franz et al, 2004), ανάλογα με την ανταπόκριση του

κάθε εθελοντή και το βαθμό συμμόρφωσής του στην παρέμβαση. Η σύσταση της δίαιτας στηρίχθηκε στις τρέχουσες συστάσεις για διαβητικά άτομα (ποσοστό διαιτητικού λίπους <30% της ενεργειακής πρόσληψης και πρωτεϊνών 15-20%), οι οποίες είναι αντίστοιχες με τη μέση δίαιτα και τις συστάσεις για το γενικό πληθυσμό (Franz et al, 2004). Οι ημερήσιες ενεργειακές ανάγκες προσδιορίστηκαν ως πολλαπλάσιο του βασικού μεταβολικού ρυθμού με τον κατάλληλο συντελεστή φυσικής δραστηριότητας (Shetty et al, 1996). Η μέτρηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού έγινε με έμμεση θερμιδομετρία.

2.7 Συμμετοχή Εθελοντών

Η συμμετοχή των εθελοντών σε κάθε μια από τις μελέτες έγινε μετά από αναλυτική παρουσίαση των στόχων κάθε μελέτης, των υποχρεώσεών τους και των πιθανών κινδύνων που απορρέουν από τη συμμετοχή τους. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής (Παράρτημα) πριν τη συμμετοχή στη μελέτη. Υπεύθυνοι για την κλινική παρακολούθηση των εθελοντών ήταν γιατροί από το νοσοκομείο Τζάνειο. Η έναρξη κάθε μελέτης έγινε μετά την έγκρισή τους από τις αντίστοιχες επιστημονικές επιτροπές περί θεμάτων βιοηθικής κάθε νοσοκομείου.

2.8 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 10.0 for Windows. Η στατιστική επεξεργασία των περιγραφικών χαρακτηριστικών περιλάμβανε τον υπολογισμό του μέσου και της τυπικής απόκλισης. Για το σύνολο της στατιστικής επεξεργασίας των δεδομένων της μελέτης, αποδεκτό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε η τιμή $p < 0,05$.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Στον παρακάτω πίνακα καταγράφονται τα ανθρωπομετρικά δεδομένα του δείγματος, τα οποία προέκυψαν από την στατιστική επεξεργασία. Πρέπει να σημειωθεί ότι το δείγμα αποτελούνταν από 4 παχύσαρκες γυναίκες εκ των οποίων οι 3 είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1: Ανθρωπομετρικά Δεδομένα

ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	Πριν την παρέμβαση (N=4)	Μετά την παρέμβαση (N=4)
ΒΑΡΟΣ (kg)	87,4 ± 11,44	79,77 ± 10,5*
ΥΨΟΣ (m)	1,61 ± 0,076	
BMI (kg/m ²)	33,77 ± 3,3	
ΗΛΙΚΙΑ	53 ± 6,27	

*p<0,05 στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την πρώτη αξιολόγηση

Από τα στατιστική ανάλυση φαίνεται ότι οι εθελοντές έχασαν κατά μέσο όρο 7,6 ± 1,5 κιλά. Επιπλέον μπορούμε να υπολογίσουμε την επί τις εκατό απώλεια βάρους του δείγματος, η οποία βρέθηκε στο 8,7% του αρχικού σωματικού τους βάρους.

3.2 Αξιολόγηση των μέσων τιμών των σημαντικότερων δεικτών πριν και μετά την παρέμβαση

Με βάση τα αποτελέσματα από την ανάλυση διάφορων δεικτών παρουσιάζονται παρακάτω οι τιμές των σημαντικότερων παραμέτρων πριν και μετά την παρέμβαση. Επιπλέον, γίνεται μία σύγκριση ανάμεσα στις τιμές πριν και μετά την παρέμβαση. Περιλαμβάνονται οι μέσες τιμές και η τυπική απόκλιση κάθε παραμέτρου καθώς και ο έλεγχος για πιθανή διαφοροποίηση των τιμών ανάμεσα στις δύο μετρήσεις.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι μέσες τιμές των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος (FFA), της χοληστερόλης πλάσματος (chol), της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL – chol), της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL – chol), της εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης μέσω του ομοιοστατικού μοντέλου (HOMA), του σωματικού λίπους (BF), των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων (SU_TG) και των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων (SU_DG).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2: Μέσες τιμές διάφορων παραμέτρων (Μέσος όρος $\pm$ Τυπική απόκλιση)

ΔΕΙΚΤΕΣ	Προ παρέμβασης (N=4)	Μετά παρέμβασης (N=4)
FFA (mmol/L)	1,06 $\pm$ 0,41	0,84 $\pm$ 0,20
Chol (mg/dl)	242,12 $\pm$ 39,74	199,62 $\pm$ 43,89*
HDL - chol (mg/dl)	41,75 $\pm$ 4,94	38,37 $\pm$ 2,78
LDL – chol (mg/dl)	173,17 $\pm$ 36,06	142,27 $\pm$ 42,27*
HOMA	4,87 $\pm$ 3,51	2,80 $\pm$ 1,66
BF (%)	43,42 $\pm$ 5,03	37,50 $\pm$ 4,98*
SU_TG (nmol/mg ξηρού ιστού)	243,80 $\pm$ 284,92	33,95 $\pm$ 31,18
SU_DG (nmol/mg ξηρού ιστού)	16,09 $\pm$ 12,57	10,74 $\pm$ 10,11

*p<0,05 στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την πρώτη αξιολόγηση

Η μέση τιμή των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος των εθελοντών πριν την παρέμβαση ήταν 1,06 $\pm$ 0,41 mmol/L (μέσος όρος και τυπική απόκλιση) δεν διαφέρει σημαντικά από την τιμή τους μετά την παρέμβαση (0,84 $\pm$ 0,2 mmol/L).

Όσο αφορά την χοληστερόλη αίματος πριν και μετά την παρέμβαση παρατηρούμε μία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο μετρήσεις. Συγκεκριμένα, πριν την απώλεια βάρους οι εθελοντές είχαν μία μέση τιμή χοληστερόλης αίματος στα 242,12 $\pm$ 39,74 mg/dl, ενώ μετά την απώλεια του 10% του αρχικού σωματικού τους βάρους, η χοληστερόλη στο αίμα τους μειώθηκε σημαντικά με μέση τιμή και τυπική απόκλιση ίση με 199,62 $\pm$ 43,89 mg/dl (p<0,05).

Για την λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL – chol) πριν και μετά την παρέμβαση δεν παρατηρείται κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά για p<0,05, αλλά είναι πολύ κοντά στο παραπάνω επίπεδο σημαντικότητας αφού έχει p=0,085. Συγκεκριμένα, πριν την απώλεια βάρους η μέση τιμή της ήταν 41,75 $\pm$ 4,94 mg/dl ενώ κατά την μέτρηση που πραγματοποιήθηκε μετά

την απώλεια βάρους ήταν στα $38,37 \pm 2,78$ mg/dl με $p=0,085$, το οποίο δείχνει μία τάση μείωσης με την απώλεια βάρους.

Η μέση τιμή των εθελοντών όσο αφορά LDL – chol, δηλαδή τη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, πριν την παρέμβαση ήταν $173,17 \pm 36,06$ mg/dl και φαίνεται ότι μειώθηκε στατιστικά σημαντικά μετά την παρέμβαση ($p<0,05$) σε μία μέση τιμών στα $142,27 \pm 42,27$ mg/dl.

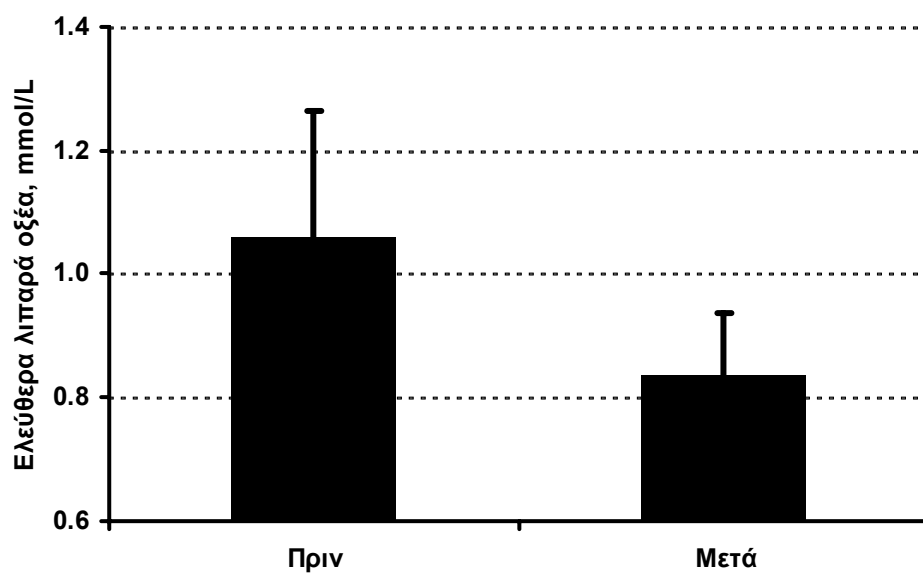
Η μέση τιμή του ομοιοστατικού μοντέλου (HOMA), η οποία αποτελεί την εκτίμηση των επιπέδων ινσουλινοαντίστασης, δεν βρέθηκε διαφορετική μετά την απώλεια βάρους. Η μέση τιμή της HOMA στους εθελοντές πριν και μετά την παρέμβαση ήταν $4,87 \pm 3,51$ και $2,80 \pm 1,66$, αντίστοιχα ($p>0,05$).

Το ποσοστό του σωματικού λίπους μειώθηκε σημαντικά ($p<0,05$) μετά την απώλεια βάρους, όπως φάνηκε από την στατιστική επεξεργασία. Έτσι, πριν την παρέμβαση η μέση τιμή του σωματικού λίπους ήταν $43,42 \pm 5,03$ %, ενώ μετά την παρέμβαση αυτό μειώθηκε στο $37,50 \pm 4,98$ %.

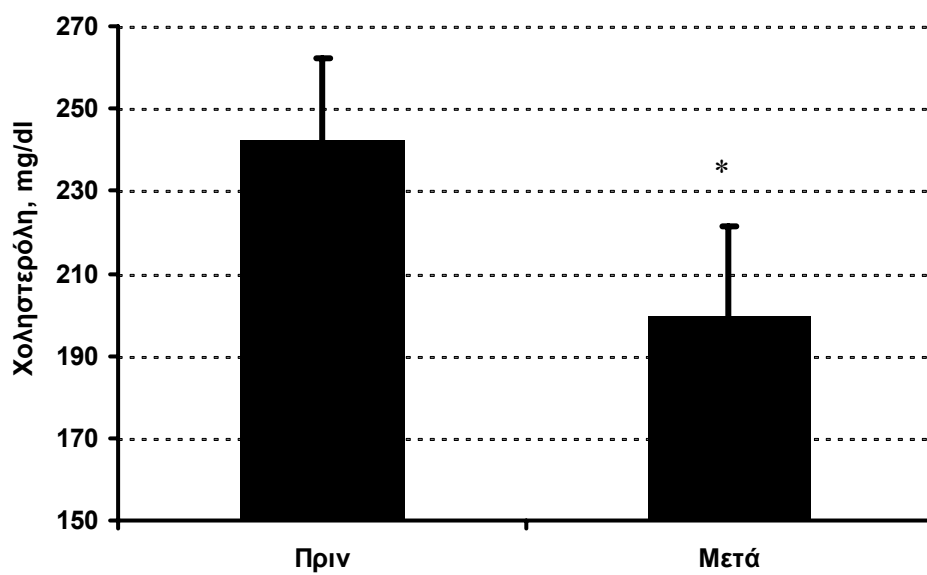
Για τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά την παρέμβαση. Παρά το γεγονός ότι το περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά μετά την παρέμβαση, οφείλουμε να σημειώσουμε ότι μειώθηκε κατά 7 φορές. Έτσι πριν την παρέμβαση το περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων μετρήθηκε στα $243,80 \pm 284,92$ ενώ μετά την παρέμβαση ήταν στα $33,95 \pm 31,18$ nmol/mg ξηρού ιστού με $p>0,05$.

Ούτε για τα ενδομυϊκά διγλυκερίδια παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μετά την παρέμβαση. Η μέση τιμή τους πριν την παρέμβαση ήταν στο $16,09 \pm 12,57$ και στο $10,74 \pm 10,11$ nmol/mg ξηρού ιστού μετά την παρέμβαση ($p>0,05$).

Παρακάτω παρουσιάζονται τα διαγράμματα των διάφορων παραμέτρων που αναλύθηκαν πριν και μετά την παρέμβαση της απώλειας βάρους.

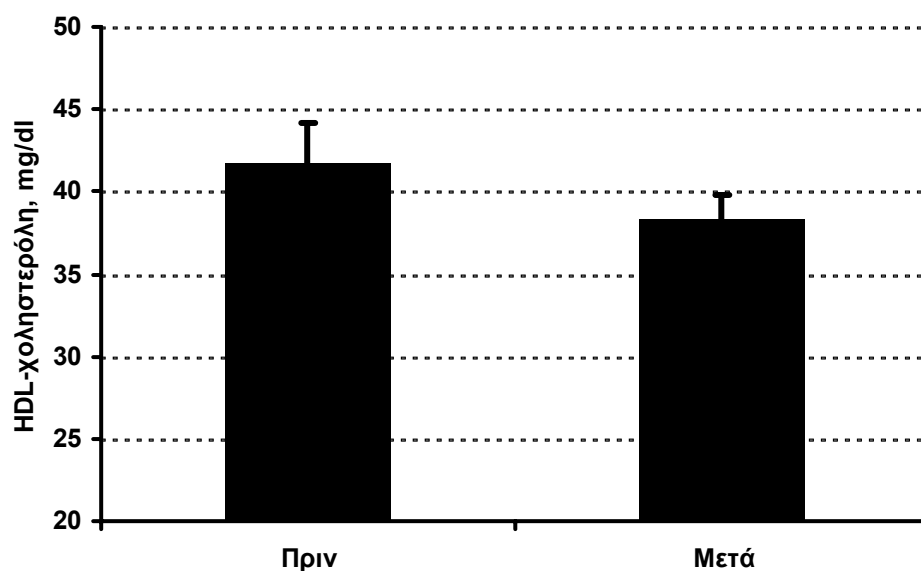


Διάγραμμα 3.1: Σύγκριση μέσης τιμής FFA (σε mmol/L) πριν και μετά την παρέμβαση.

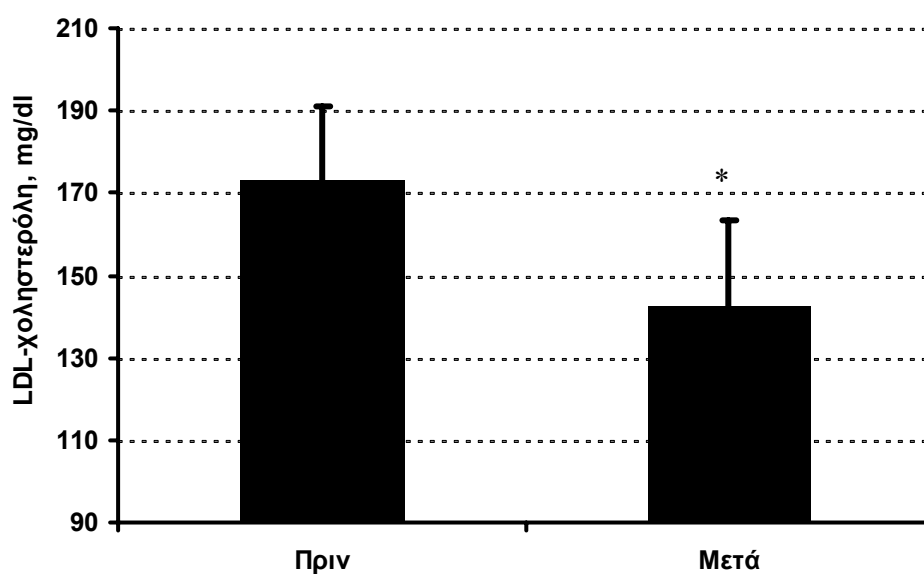


Διάγραμμα 3.2: Σύγκριση μέσης τιμής χοληστερόλης αίματος (σε mg/dl) πριν και μετά την παρέμβαση.

* $p < 0,05$ στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την πρώτη αξιολόγηση.

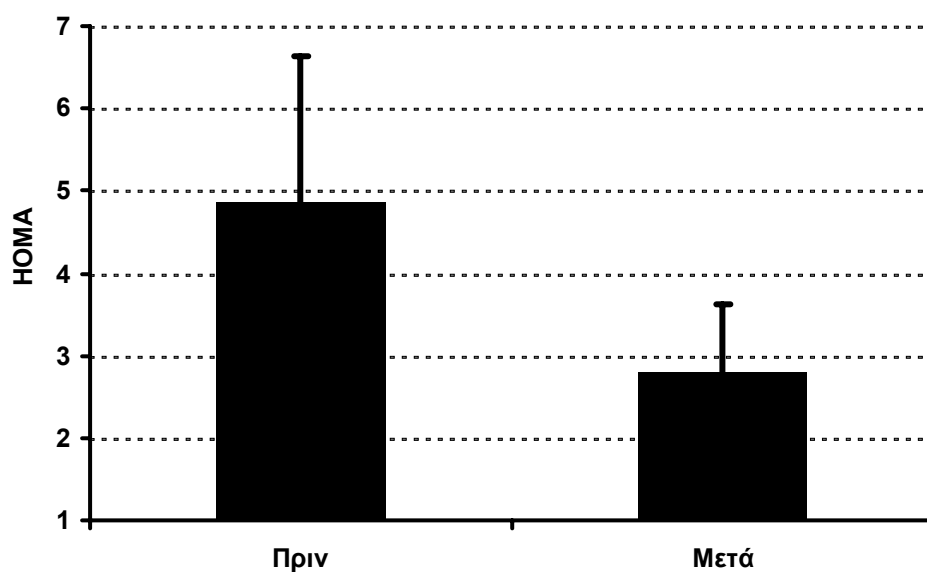


Διάγραμμα 3.3: Σύγκριση μέσης τιμής HDL - χοληστερόλης αίματος (σε mg/dl) πριν και μετά την παρέμβαση.

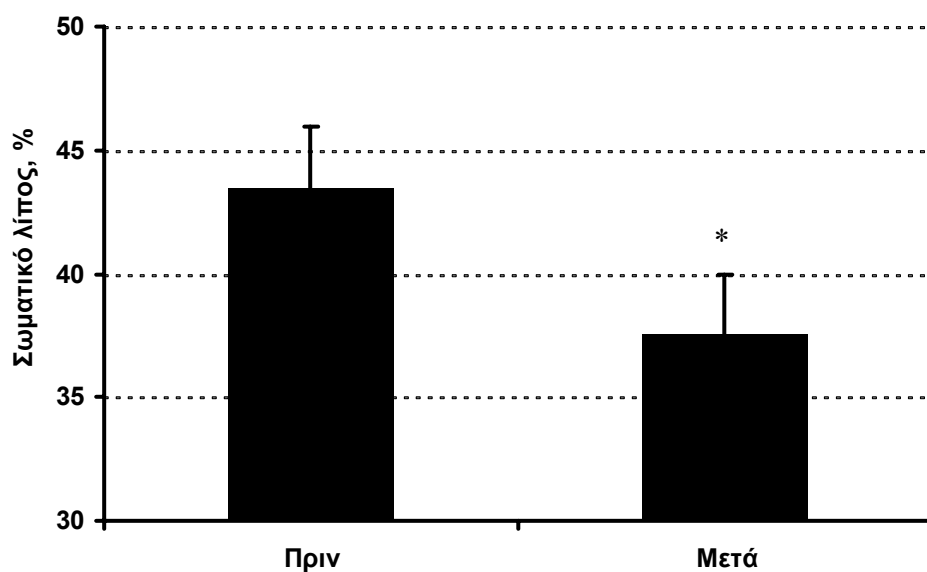


Διάγραμμα 3.4: Σύγκριση μέσης τιμής LDL - χοληστερόλης αίματος (σε mg/dl) πριν και μετά την παρέμβαση.

* $p < 0,05$ στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την πρώτη αξιολόγηση.

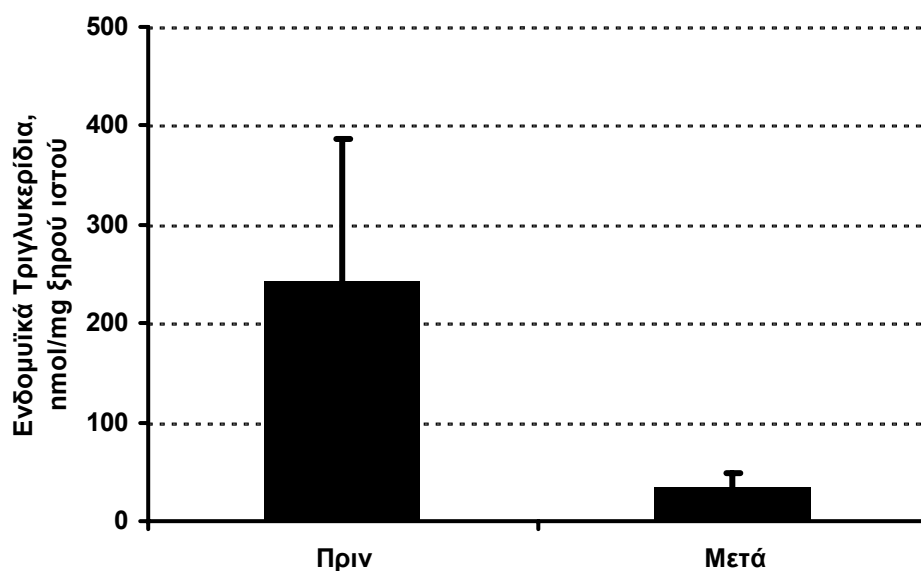


Διάγραμμα 3.5: Σύγκριση μέσης τιμής του ομοιοστατικού μοντέλου (HOMA) (εκτίμηση ινσουλινοαντίστασης) πριν και μετά την παρέμβαση.

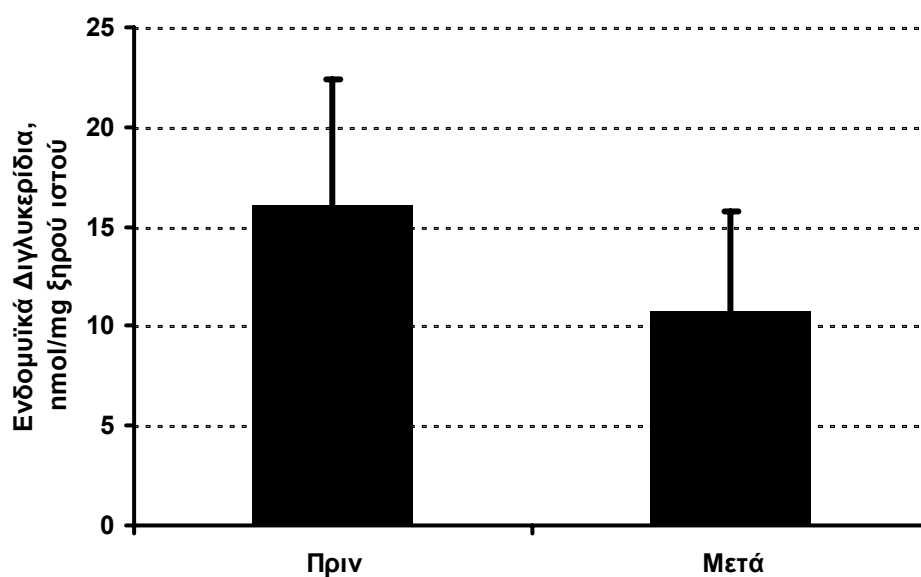


Διάγραμμα 3.6: Σύγκριση μέσης τιμής σωματικού λίπους (σε %) πριν και μετά την παρέμβαση.

* $p < 0,05$ στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την πρώτη αξιολόγηση.



Διάγραμμα 3.7: Σύγκριση μέσης τιμής ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων (σε nmol/mg ξηρού ιστού) πριν και μετά την παρέμβαση.



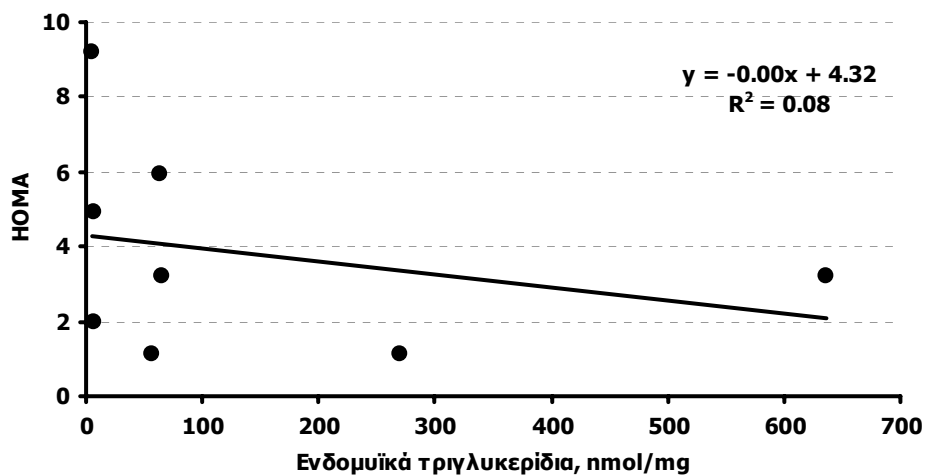
Διάγραμμα 3.8: Σύγκριση μέσης τιμής ενδομυϊκών διγλυκεριδίων (σε nmol/mg ξηρού ιστού) πριν και μετά την παρέμβαση.

3.3 Άλλες συσχετίσεις – Αποτελέσματα απλής παλινδρόμησης

Στα παρακάτω διαγράμματα φαίνονται κάποιες πιθανές συσχετίσεις ανάμεσα σε διάφορες παραμέτρους, με τη μέθοδο της απλής παλινδρόμησης.

Πάνω από κάθε γράφημα παρουσιάζεται η συνάρτηση της κάθε γραμμικής συσχέτισης καθώς και η τιμή του συντελεστή προσδιορισμού της κάθε συσχέτισης R^2 . Η τιμή του συντελεστή προσδιορισμού της συσχέτισης έχει τιμές από το μηδέν έως την μονάδα ($0 \leq R^2 \leq 1$) και όταν εκφράζεται σε ποσοστό επί τις εκατό (%) δείχνει το ποσοστό της διακύμανσης της μεταβλητής του άξονα Y που ερμηνεύεται από την παλινδρόμηση. Όσο το R^2 πλησιάζει στην μονάδα ($R^2 \approx 1$) τόσο μεγαλύτερο είναι το μέρος της διακύμανσης της μεταβλητής στον άξονα Y που ερμηνεύεται από την παλινδρόμηση, δηλαδή τόσο καλύτερη είναι η προσαρμογή της ευθείας στις παρατηρήσεις του δείγματος.

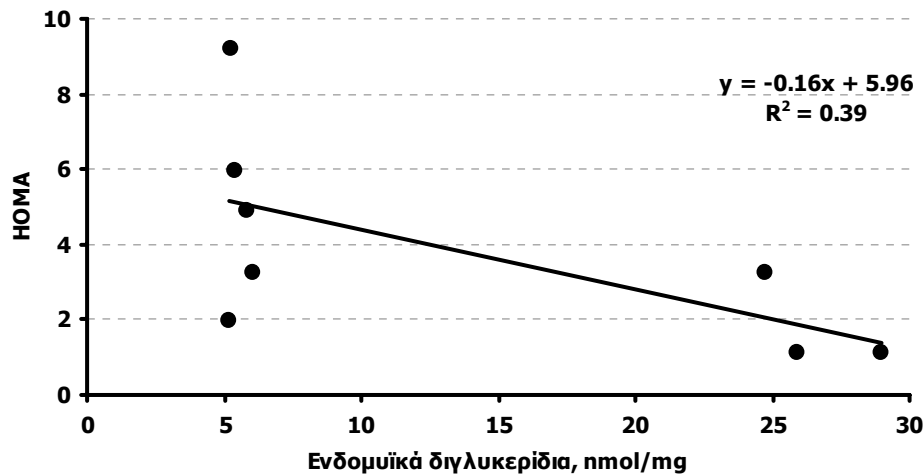
Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζεται η παλινδρόμηση των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων στην ινσουλινοαντίσταση, δηλαδή η πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια και στην ινσουλινοαντίσταση. Αφού ο συντελεστής προσδιορισμού της συσχέτισης R^2 πλησιάζει το μηδέν συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα σε αυτές τις δύο παραμέτρους. Επομένως, μπορούμε να πούμε ότι τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια δεν φαίνεται να σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση.



Διάγραμμα 3.9: Η συσχέτιση ανάμεσα στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων και στην εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης μέσω του ομοιοστατικού μοντέλου (HOMA) σε παχύσαρκα άτομα ($n=4$). Η τιμή του R^2 (συντελεστής προσδιορισμού της συσχέτισης).

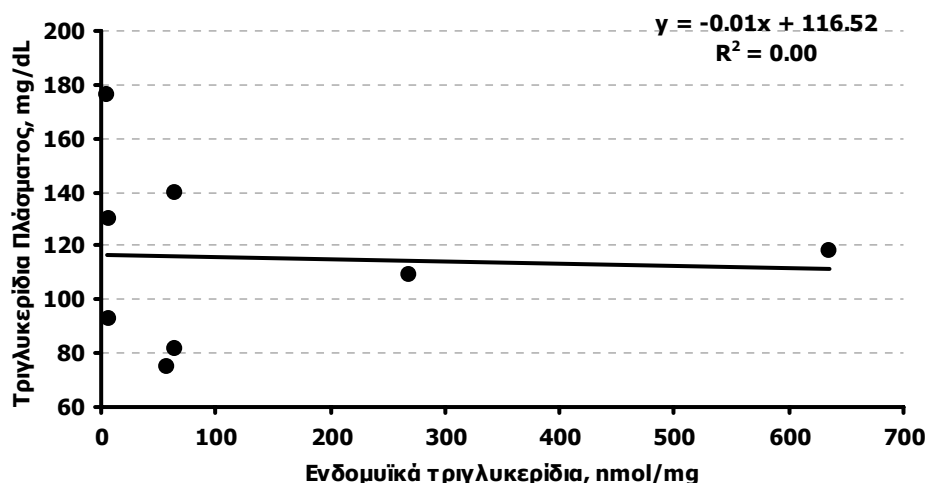
Στο διάγραμμα 3.10 παρουσιάζεται η πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στα ενδομυϊκά διγλυκερίδια και στην εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης (μέσω HOMA). Η τιμή του συντελεστή προσδιορισμού της συσχέτισης R^2 ισούται με 0,39. Έτσι μπορούμε να πούμε ότι σε ποσοστό 39% των διακυμάνσεων της εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης στο δείγμα ($n=4$)

ερμηνεύεται από την επίδραση των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων πάνω στην εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης ενώ το υπόλοιπο 61% παραμένει ανερμήνευτο. Επομένως, τα ενδομυϊκά διγλυκερίδια φαίνεται να σχετίζονται σε ένα μικρό βαθμό με την ινσουλινοαντίσταση. Αυτό αποδεικνύεται και από το γεγονός ότι $p=0,097$ κάτι το οποίο δείχνει μία τάση αρνητικής γραμμικής συσχέτισης ανάμεσα στα ενδομυϊκά διγλυκερίδια και στην εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης.



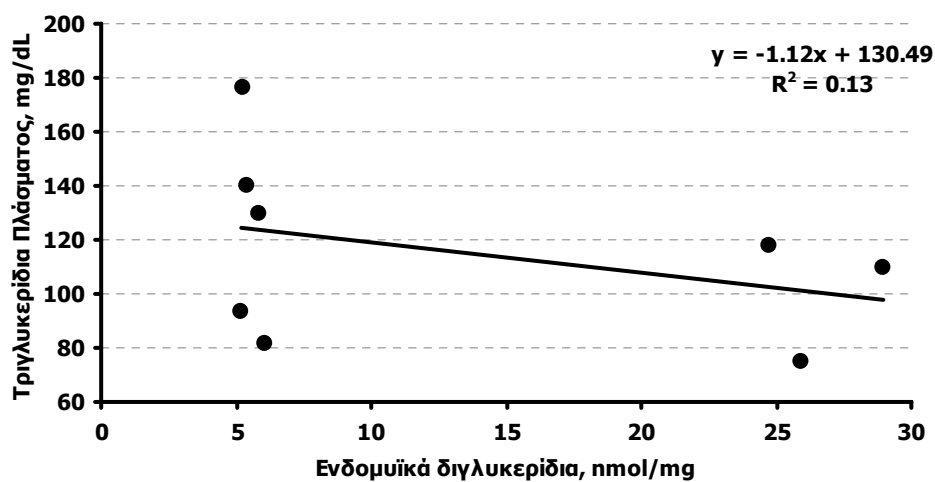
Διάγραμμα 3.10: Η συσχέτιση ανάμεσα στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων και στην εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης μέσω του ομοιοστατικού μοντέλου (HOMA) σε παχύσαρκα άτομα ($n=4$). Η τιμή του R^2 (συντελεστής προσδιορισμού της συσχέτισης).

Όσο αφορά τον έλεγχο της υπόθεσης για πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια και τα τριγλυκερίδια πλάσματος δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση, όπως φαίνεται και από την τιμή $R^2 = 0$.



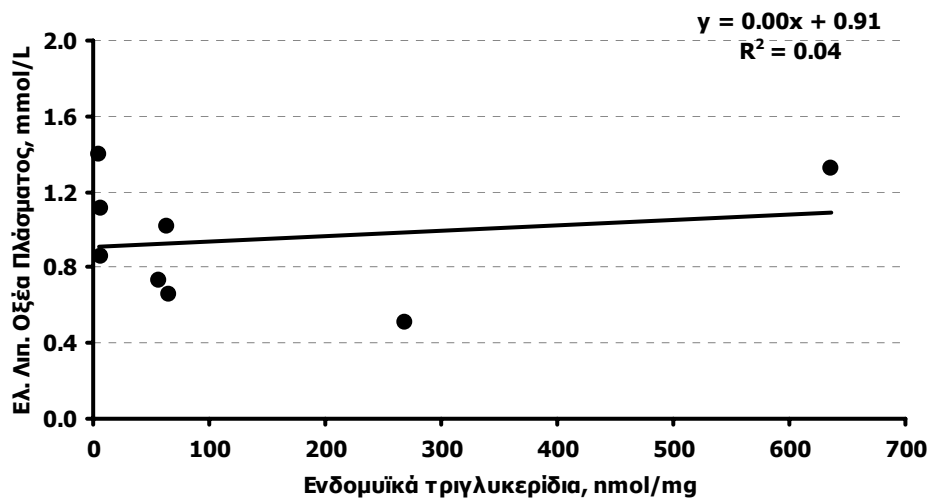
Διάγραμμα 3.11: Η συσχέτιση ανάμεσα στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων και το περιεχόμενο των τριγλυκεριδίων πλάσματος σε παχύσαρκα άτομα ($n=4$). Η τιμή του R^2 (συντελεστής προσδιορισμού της συσχέτισης).

Επιπλέον δεν παρουσιάζεται καμία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων και των τριγλυκεριδίων πλάσματος, όπως φαίνεται από το διάγραμμα 3.12 και την τιμή R^2 , πιο κάτω.



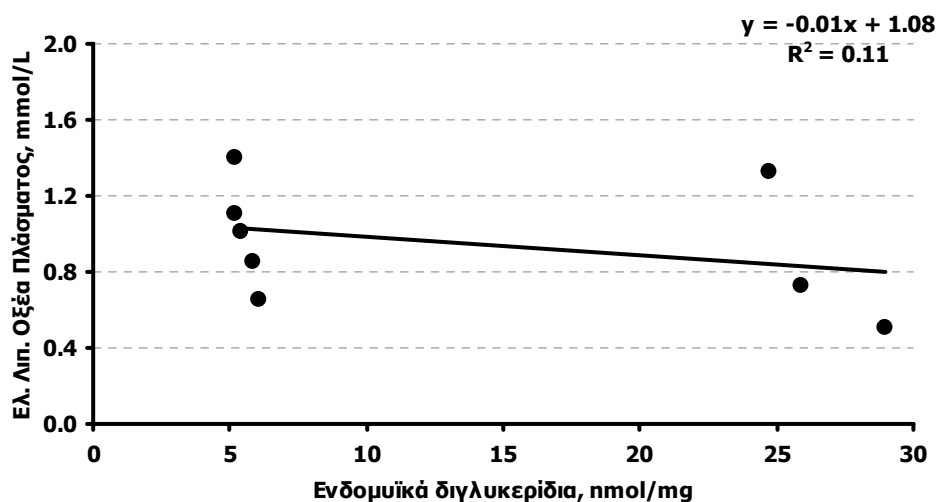
Διάγραμμα 3.12: Η συσχέτιση ανάμεσα στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων και το περιεχόμενο των τριγλυκεριδίων πλάσματος σε παχύσαρκα άτομα ($n=4$). Η τιμή του R^2 (συντελεστής προσδιορισμού της συσχέτισης).

Στο διάγραμμα 3.13 που παρουσιάζεται παρακάτω δεν εμφανίζεται καμία συσχέτιση ανάμεσα στα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος.



Διάγραμμα 3.13: Η συσχέτιση ανάμεσα στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων και το περιεχόμενο των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος σε παχύσαρκα άτομα ($n=4$). Η τιμή του R^2 (συντελεστής προσδιορισμού της συσχέτισης).

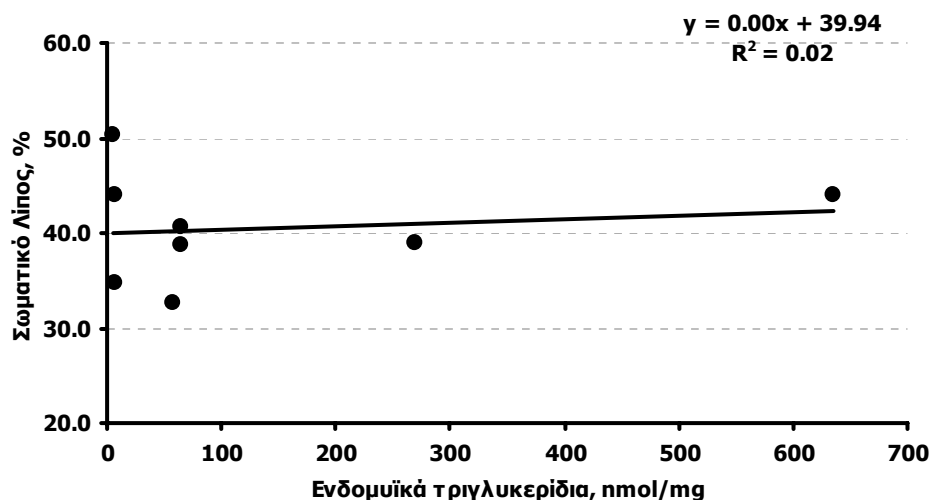
Το ίδιο φαίνεται και στο διάγραμμα 3.14, για πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στα ενδομυϊκά διγλυκερίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος. Δεν παρατηρείται συσχέτιση.



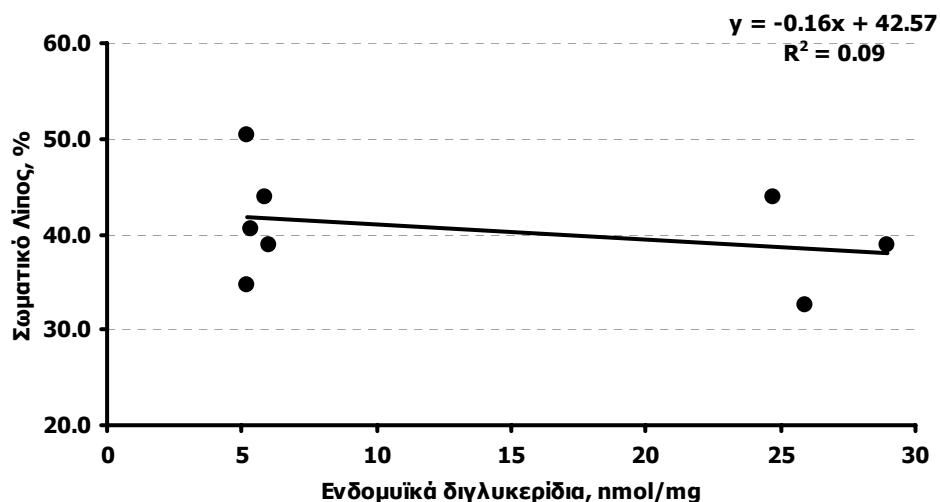
Διάγραμμα 3.14: Η συσχέτιση ανάμεσα στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων και το περιεχόμενο των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος σε παχύσαρκα άτομα ($n=4$). Η τιμή του R^2 (συντελεστής προσδιορισμού της συσχέτισης).

Για τα δύο τελευταία διαγράμματα (3.15 και 3.16) που παρουσιάζουν την πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών λιποειδών και το ποσοστό του σωματικού

λίπους δεν βρέθηκε καμία ουσιαστική συσχέτιση, όπως φαίνεται από τις τιμές του R^2 αλλά και από τις τιμές των p ($p > 0,05$).



Διάγραμμα 3.15: Η συσχέτιση ανάμεσα στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων και το ποσοστό του σωματικού λίπους σε παχύσαρκα άτομα ($n=4$). Η τιμή του R^2 (συντελεστής προσδιορισμού της συσχέτισης).



Διάγραμμα 3.16: Η συσχέτιση ανάμεσα στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων και το ποσοστό του σωματικού λίπους σε παχύσαρκα άτομα ($n=4$). Η τιμή του R^2 (συντελεστής προσδιορισμού της συσχέτισης).

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Γενικά

Η ινσουλινοαντίσταση είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται τόσο σε παχύσαρκα άτομα όσο και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Από πολλές έρευνες φαίνεται ότι η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με την συσσώρευση των ενδομυϊκών λιπιδίων. Τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια παρουσιάζονται αυξημένα σε παχύσαρκους και διαβητικούς, αλλά τελικά ίσως αποτελούν μία ένδειξη για την δημιουργία άλλων ενδιάμεσων λιπιδίων όπως οι λιπαροί εστέρες του ακετυλοσυνενζύμου A, τα κηραμίδια και τα διγλυκερίδια (Hulver & Dohm, 2004).

Φαίνεται ότι η απώλεια βάρους σε υπέρβαρους ασθενείς με διαβήτη τύπου II μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, σε βελτίωση της παρατηρούμενης ινσουλινοαντίστασης, σε μείωση της υπερινσουλιναιμίας νηστείας, σε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, σε μείωση της αρτηριακής πίεσης και σε βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ (Kelley & Goodpaster, 2001). Τα παραπάνω οφέλη προκύπτουν όταν η μείωση του βάρους είναι της τάξης του 5-10% του αρχικού σωματικού βάρους (Kelley et al, 1993).

Στην παρούσα έρευνα προσπαθήσαμε να διεξάγουμε μια πιλοτική διερεύνηση για την επίδραση της απώλειας βάρους στα ενδομυϊκά λιποειδή (τριγλυκερίδια και διγλυκερίδια), μέσω μυϊκών βιοψιών στον τετρακέφαλο μυ, 4 παχύσαρκων γυναικών εκ των οποίων οι 3 είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Επιπλέον, ελέγξαμε εάν η απώλεια βάρους βελτίωσε ή όχι την παρατηρούμενη ινσουλινοαντίσταση.

Η παρέμβασης περιελάμβανε την εφαρμογή ενός πιλοτικού προγράμματος απώλειας του 8-10% του αρχικού σωματικού βάρους μέσω δίαιτας θερμιδικού περιορισμού. Το πρόγραμμα απώλειας βάρους περιελάμβανε εβδομαδιαίες συναντήσεις είτε στο Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά είτε στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. Κάθε εβδομάδα οι εθελοντές λάμβαναν εβδομαδιαίο πρόγραμμα διατροφής, ήπιας μορφής αφού το ενεργειακό έλλειμμα καθορίστηκε στις 500-1000 θερμίδες ανάλογα με την συμμόρφωση του κάθε ατόμου στο πρόγραμμα και το μέγεθος των ενεργειακών απαιτήσεων. Η σύσταση της δίαιτας βασίστηκε στις διεθνείς συστάσεις για διαβητικούς. Συγκεκριμένα η διατροφή περιείχε 50-55% της ολικής ενέργειας

υδατάνθρακες, 15-20% πρωτεΐνη και 25-30% λίπος. Η διάρκεια του προγράμματος ήταν διαφορετική για το κάθε άτομο, δηλαδή μέχρι οι εθελοντές να χάσουν το 8-10% του αρχικού σωματικού τους βάρους.

Όσο αφορά τον έλεγχο της φυσικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ηλεκτρονικών βηματομέτρων. Κάτι τέτοιο επιτρέπει τη συνεχή μέτρηση της συνολικής φυσικής δραστηριότητας, καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Ως μέτρο της φυσικής δραστηριότητας θεωρήθηκε ο αριθμός των βημάτων που πραγματοποιούνται σε ημερήσια βάση.

Πρέπει να σημειωθεί ότι πριν και μετά την παρέμβαση πραγματοποιήθηκαν μυϊκές βιοψίες στο τετρακέφαλο μυ, ενώ παράλληλα έγιναν μετρήσεις σύστασης σώματος, μέτρηση βασικού μεταβολισμού και βιοχημικές αναλύσεις.

Η σημαντικότητα αυτής της μελέτης έγκειται στο γεγονός ότι ασχολείται με την εφαρμογή ενός πιλοτικού διατροφικού προγράμματος παρέμβασης σε 4 παχύσαρκα άτομα με ινσουλινοαντίσταση, και μελετά τα αποτελέσματα αυτής της πιλοτικής παρέμβασης όσο αφορά το ενδομυϊκό περιεχόμενο σε τριγλυκερίδια και κυρίως σε διγλυκερίδια, καθώς και την συσχέτισή τους με την ινσουλινοαντίσταση, πριν και μετά την παρέμβαση.

Τέλος, οφείλουμε να τονίσουμε ότι το συγκεκριμένο πρόγραμμα είναι πιλοτικό και ότι η έρευνα συνεχίζεται με μεγαλύτερο αριθμό δείγματος και βελτιώνοντας παράλληλα την μεθοδολογία.

4.2 Μετρήσεις βιοχημικών δεικτών αίματος πριν και μετά την παρέμβαση

Όλες οι μετρήσεις των βιοχημικών δεικτών στο αίμα πάρθηκαν ενώ οι εθελοντές βρίσκονταν σε κατάσταση 12ωρης νηστείας. Οι βιοχημικοί δείκτες με τους οποίους ασχοληθήκαμε κυρίως ήταν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος, η χοληστερόλη, η λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL), η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) ενώ παράλληλα υπολογίσαμε την τιμή του ομοιοστατικού μοντέλου (HOMA), δηλαδή την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης.

4.2.1 Ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος

Η ινσουλिनoαντίσταση σχετίζεται με τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος. Αρκετές έρευνες έχουν παρατηρήσει ότι τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος είναι ένας σημαντικός παράγοντας της σχέσης ανάμεσα στην παχυσαρκία και την ινσουλινoαντίσταση, δηλαδή τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος ίσως συμβάλουν στην εμφάνιση της ινσουλινoαντίστασης (Kelley & Goodpaster, 2001). Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα δεν είχαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μετά την διατροφική παρέμβαση απώλειας βάρους. Συγκεκριμένα πριν την απώλεια βάρους η μέση τιμή των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος ήταν $1,06 \pm 0,41$ mmol/L ενώ μετά την απώλεια βάρους βρέθηκαν $0,84 \pm 0,20$ mmol/L, όπου παρατηρείται μία μείωση, η οποία όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Στην έρευνα του Tamura και των συνεργατών του (Tamura et al, 2005), οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση της δίαιτας διάρκειας δύο εβδομάδων και την επίδραση της άσκησης στο ολικό λίπος σώματος, στα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος, στο περιεχόμενο των ενδοκυτταρικών λιπιδίων στο μυ και στο ήπαρ και στην περιφερική ινσουλινoευαισθησία, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος μετά από δίαιτα θερμιδικού περιορισμού διάρκειας 2 εβδομάδων. Οι ερευνητές επεσήμαναν ότι ο αριθμός της ομάδας που υποβλήθηκε σε δίαιτα ήταν πολύ μικρός ($n=7$) και ότι η διάρκεια του διατροφικού προγράμματος παρέμβασης που ακολουθήθηκε ήταν πολύ μικρή για να επιδράσει αποτελεσματικά σε μεταβλητές όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος, τα ενδομυϊκά λιποειδή και στην ινσουλινoευαισθησία του μυ.

Καμία επίδραση στη συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος δεν παρατηρήθηκε και στην έρευνα του Malenfant και των συνεργατών του (Malenfant et al, 2001), όπου διερευνήθηκαν οι επιδράσεις της απώλειας βάρους στα ενδομυϊκά ενεργειακά υποστρώματα σε 6 παχύσαρκα άτομα ($\Delta M\Sigma = 34 \pm 5$ kg/m²), μέσω μυϊκών βιοψιών που πραγματοποιήθηκαν πριν και μετά την διατροφική παρέμβαση.

Σε μία άλλη έρευνα όπου μελέτησαν την επίδραση της απώλειας βάρους μέσω μίας δίαιτας χαμηλών θερμίδων στην οξειδωση των λιπαρών οξέων πλάσματος σε 7 παχύσαρκους διαβητικούς άνδρες. Η διατροφική παρέμβαση διήρκησε 10 εβδομάδες ενώ παράλληλα πραγματοποιήθηκε από μία συνεδρία άσκησης πριν και μετά την απώλεια βάρους. Ούτε σε αυτήν την έρευνα παρατηρήθηκε κάποια αλλαγή στην συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών

οξέων πριν και μετά την απώλεια βάρους. Επιπλέον οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων ως αποτέλεσμα της άσκησης πριν την απώλεια βάρους. Η μόνη διαφορά που βρέθηκε ήταν μια μείωση στα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος η οποία προκλήθηκε από την άσκηση μετά την απώλεια βάρους (Blaak et al, 2001).

Ο Kelley και οι συνεργάτες του (Kelley et al, 1999), μελέτησαν την επίδραση της απώλειας βάρους σε διάφορες παραμέτρους μεταξύ των οποίων και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος. 32 παχύσαρκοι εθελοντές επανεξετάστηκαν μετά από απώλεια βάρους ($MO = 14 \pm 0,9$ kg), η οποία διήρκεσε 4 μήνες περίπου. Τα αποτελέσματα μετά την παρέμβαση δεν έδειξαν καμία μεταβολή στα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος παρά το μεγάλο αριθμό του δείγματος ($n=32$).

Επομένως όπως παρατηρούμε, οι περισσότερες έρευνες οι οποίες εξετάζουν την απώλεια βάρους σε σχέση με την ινσουλινοαντίσταση δεν έδειξαν καμιά διαφορά στην συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος μετά την απώλεια βάρους. Ίσως η δίαιτα σε συνδυασμό με την άσκηση να μπορεί να μειώσει την συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος, καθώς η άσκηση συμβάλει στην βελτίωση της οξειδωσης του λίπους (Gan et al, 2003).

4.2.2 Ολική χοληστερόλη, HDL, και LDL χοληστερόλη

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και η παχυσαρκία σχετίζονται με την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την δυσλιπιδαιμία γενικότερα.

Στην παρούσα έρευνα παρατηρήσαμε μια στατιστικά σημαντική μείωση στην ολική χοληστερόλη πλάσματος μετά την δίαιτα και την απώλεια βάρους. Συγκεκριμένα πριν την απώλεια βάρους η μέση τιμή της χοληστερόλης πλάσματος ήταν $242,12 \pm 39,74$ mg/dl ενώ μετά την απώλεια βάρους μετρήθηκε στα $199,62 \pm 43,89$ mg/dl, ($p<0,05$).

Επιπλέον η HDL – χοληστερόλη δεν είχε καμία διαφορά μετά την απώλεια βάρους. Η παραπάνω παρατήρηση συνιστά το γεγονός ότι το πρόγραμμα απώλειας βάρους μέσω δίαιτας που ακολουθήθηκε ήταν ήπιας μορφής.

Από την άλλη πλευρά LDL-χοληστερόλη παρουσίασε μια στατιστικά σημαντική μείωση μετά την απώλεια βάρους. Έτσι, πριν την απώλεια βάρους η μέση τιμή της υπολογίστηκε στα $173,17 \pm 36,06$ mg/dl ενώ μετά την παρέμβαση μειώθηκε στα $142,27 \pm 42,27$ mg/dl, ($p < 0,05$).

Η μείωση τόσο στην ολική χοληστερόλη όσο και στην LDL-χοληστερόλη προκλήθηκε λόγω της απώλειας βάρους και ως ένα βαθμό ήταν αναμενόμενη αφού απώλεια του 8-10% του σωματικού βάρους μπορεί να οδηγήσει στην βελτίωση των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και της παχυσαρκίας, άρα και στην βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας (Kelley et al, 1993). Οι εθελοντές μας έχασαν το 8,7% του αρχικού σωματικού τους βάρους, επομένως μια βελτίωση στην δυσλιπιδαιμία ήταν αναμενόμενη.

4.2.3 Εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης

Σε ότι αφορά την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης, αν και η πρότυπη μέθοδος είναι η μέτρηση του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης σε συνθήκες υπερινσουλιναιμίας – ευγλυκαιμίας (DeFronzo et al, 1979), ωστόσο στην παρούσα μελέτη, για πρακτικούς λόγους, χρησιμοποιήθηκε το ομοιοστατικό μοντέλο (HOMA) (Matthews et al, 1985), το οποίο στηρίζεται στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας στο αίμα.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης μετά την διατροφική παρέμβαση. Συγκεκριμένα, πριν και μετά την παρέμβαση η μέση τιμή της HOMA στους εθελοντές ήταν $4,87 \pm 3,51$ και $2,80 \pm 1,66$, αντίστοιχα ($p > 0,05$). Έτσι παρά την μείωση που παρατηρήθηκε αυτή δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική. Βέβαια ο αριθμός του δείγματος είναι πολύ μικρός για να παρατηρήσουμε μία στατιστικά σημαντική διαφορά στην ινσουλινοαντίσταση.

Οι περισσότερες έρευνες οι οποίες ασχολούνται με την επίδραση της απώλειας βάρους στην ινσουλινοαντίσταση χρησιμοποιούν την τεχνική του υπερινσουλιναιμικού – ευγλυκαιμικού clamp για τον προσδιορισμό της. Βέβαια, έχει αποδειχτεί ότι το ομοιοστατικό μοντέλο (HOMA) παρουσιάζει υψηλού βαθμού συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, η οποία προσδιορίζεται με βάση την πρότυπη μέθοδο (υπερινσουλιναιμικό – ευγλυκαιμικό clamp), ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το βαθμό παχυσαρκίας και την παρουσία ή όχι σακχαρώδη διαβήτη (Bonora et al, 2000). Από την άλλη ίσως στην παρούσα έρευνα να μην παρατηρείται

διαφορά στην ινσουλινοαντίσταση λόγω του γεγονότος ότι δεν χρησιμοποιήθηκε η πρότυπη μέθοδος, η οποία έχει καλύτερη ευαισθησία.

Στην έρευνα του Keley (Keley et al, 1999), όπου 32 παχύσαρκοι υποβλήθηκαν σε πρόγραμμα απώλειας βάρους διάρκειας 4 μηνών (μέσος όρος απώλειας βάρους: $14 \pm 0,9$ kg) και όπου η ινσουλινοαντίσταση μετρήθηκε με την τεχνική του υπερινσουλιναϊμικού – ευγλυκαιμικού clamp βρέθηκε ότι η ινσουλινοευαισθησία βελτιώθηκε.

Ο Greco και οι συνεργάτες του (Greco et al, 2002) μελέτησαν την επίδραση της απώλειας βάρους στα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια και την ινσουλινοαντίσταση, σε 20 ασθενείς με σοβαρής μορφής παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} = 49 \pm 8$ kg/m²). Η παρέμβαση περιελάμβανε μία χοληδοχοπαγκρεατική εκτροπή (n = 8), δηλαδή μία επέμβαση περιοδικής δυσασπορρόφησης λίπους ή μία υποθερμιδική διαίτα (n = 9). Μέσα σε 6 μήνες οι εθελοντές που έκαναν την επέμβαση έχασαν κατά μέσο όρο 33 ± 10 κιλά μέσω της δυσασπορρόφησης λίπους. Παρά το ακόμη αυξημένο $\Delta\text{ΜΣ}$ και μετά την επέμβαση (39 ± 8 kg/m²) η ινσουλινοαντίσταση αντιστράφηκε πλήρως. Στην ομάδα που έκανε διαίτα, η απώλεια βάρους ήταν 14 ± 12 κιλά αλλά δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στην ινσουλινοευαισθησία. Παρά το ποσοστό της αλλαγής, η ινσουλινοαντίσταση, η οποία μετρήθηκε με την τεχνική του υπερινσουλιναϊμικού – ευγλυκαιμικού clamp βελτιώθηκε μόνο στην ομάδα η οποία είχε πολύ μεγάλη απώλεια βάρους.

Από την άλλη ο Gray και οι συνεργάτες του ήλεγξαν την υπόθεση ότι η απώλεια βάρους μπορεί να οδηγήσει σε μία μείωση του ενδομυϊκού λίπους, με συνακόλουθη αύξηση της δράσης της ινσουλίνης (Gray et al, 2003). Πάρθηκαν μυϊκές βιοψίες από 6 σοβαρά παχύσαρκους ασθενείς ($\Delta\text{ΜΣ} = 52,2 \pm 2,5$ kg/m²) πριν και μετά από την παρέμβαση μέσω γαστρικής παράκαμψης. Μετά την παρέμβαση υπήρξε μία μείωση κατά 93% στο ομοιοστατικό μοντέλο ή HOMA ($7 \pm 1,9$ έναντι $0,5 \pm 0,1$). Το HOMA αποτελεί ένα δείκτη της δράσης της ινσουλίνης, ο οποίος όπως φαίνεται από την μεγάλη μείωση βελτιώθηκε. Το περιεχόμενο των ενδομυϊκών λιπιδίων μειώθηκε κατά 30% περίπου ($p < 0,05$). Συμπερασματικά, βρέθηκε μεγάλη βελτίωση στην δράση της ινσουλίνης μετά την απώλεια βάρους, επομένως μεγάλη βελτίωση στην ινσουλινοαντίσταση. Πρέπει να σημειώσουμε ότι η μεγάλη βελτίωση στην ινσουλινοαντίσταση παρατηρήθηκε μετά από μια μείωση στο $\Delta\text{ΜΣ}$ κατά 47%.

Ο Houmard και οι συνεργάτες του μέτρησαν το περιεχόμενο των άκυλο – CoA των λιπαρών οξέων μακράς αλυσού στον τετρακέφαλο μυ και την δράση της ινσουλίνης σε 11

ασθενείς με σοβαρής μορφής παχυσαρκία πριν και μετά την απώλεια βάρους (Houmard et al, 2002). Η απώλεια βάρους επιτεύχθηκε με γαστρική παράκαμψη. Η παρέμβαση έδειξε σημαντική απώλεια βάρους (από $142,3 \pm 6,8$ σε $79,6 \pm 4,1$ κιλά). Η τιμή του HOMA μειώθηκε μετά την παρέμβαση (από $5,9 \pm 0,9$ σε $0,8 \pm 0,1$) ($P < 0,001$). Επομένως η ινσουλινοαντίσταση βελτιώθηκε μετά την απώλεια βάρους. Βέβαια στην παρούσα μελέτη η απώλεια βάρους ήταν της τάξης των 60 kg περίπου.

Ο Tamura και οι συνεργάτες του (Tamura et al, 2005) εξέτασαν την επίδραση της δίαιτας (διάρκειας 2 εβδομάδων) και την επίδραση της άσκησης στο ολικό λίπος σώματος, στα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος, στο περιεχόμενο των ενδοκυτταρικών λιπιδίων στο μυ και στο ήπαρ και στην περιφερική ινσουλινοευαισθησία. Συγκεκριμένα, 14 ασθενείς με διαβήτη τύπου II χωρίστηκαν σε μία ομάδα δίαιτας ($n=7$) και σε μία ομάδα δίαιτα σε συνδυασμό με άσκηση ($n = 7$). Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις πριν και μετά την παρέμβαση. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η ινσουλινοαντίσταση δεν βελτιώθηκε μετά την διατροφική παρέμβαση ενώ βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην ομάδα που έκανε δίαιτα σε συνδυασμό με άσκηση.

Επομένως από τις παραπάνω έρευνες καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα δίστανται, όσο αφορά την επίδραση της απώλειας βάρους στην ινσουλινοαντίσταση. Ίσως τελικά να απαιτείται μεγάλη απώλεια βάρους, τουλάχιστον μεγαλύτερη από το 8,7% του αρχικού σωματικού βάρους που έχασαν οι εθελοντές στην παρούσα έρευνα, μακροχρόνια παρέμβαση ή/και συνδυασμός άσκησης ώστε τελικά να βελτιωθεί η ινσουλινοαντίσταση.

4.3 Ολικό σωματικό λίπος

Είναι απολύτως λογικό ότι το σωματικό λίπος μειώνεται στατιστικά σημαντικά αφού και το σωματικό βάρος μειώνεται σε ποσοστό 8,7% του αρχικού σωματικού βάρους. Έτσι, πριν την παρέμβαση η μέση τιμή του σωματικού λίπους ήταν $43,42 \pm 5,03$ %, ενώ μετά την παρέμβαση αυτό μειώθηκε στο $37,50 \pm 4,98$ % ($P < 0,05$).

Όλες οι έρευνες οι οποίες ασχολήθηκαν με την απώλεια βάρους στην ινσουλινοαντίσταση και τα ενδομυϊκά λιποειδή και οι οποίες μέτρησαν και το ολικό λίπος

σώματος, βρήκαν ότι μειώθηκε στατιστικά σημαντικά (Blaak et al, 2000, Greco et al, 2002, Malenfant et al, 2001, Tamura et al, 2005).

4.4 Ενδομυϊκά λιποειδή

Όσο αφορά τα ενδομυϊκά λιποειδή και συγκεκριμένα τα τριγλυκερίδια και τα διγλυκερίδια με τα οποία ασχοληθήκαμε, δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μετά την απώλεια βάρους. Παρ' όλο το γεγονός ότι στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική μεταβολή, οφείλουμε να αναφέρουμε ότι αυτό μειώθηκε κατά 7 φορές μετά την παρέμβαση ($243,80 \pm 284,92$ και $33,95 \pm 31,18$ nmol/mg ξηρού ιστού, πριν και μετά την παρέμβαση αντίστοιχα, $p > 0,05$). Η παραπάνω παρατήρηση θεωρείται αρκετά σημαντική και μπορούμε να πούμε ότι η μεταβολή δεν ήταν στατιστικά σημαντική διότι ο αριθμός των εθελοντών που συμμετείχαν στην πιλοτική αυτή μελέτη ήταν πολύ μικρός ($n=4$).

Δυστυχώς δεν υπάρχουν έρευνες οι οποίες να ασχολούνται με την επίδραση της απώλειας βάρους στα τριγλυκερίδια ή τα διγλυκερίδια συγκεκριμένα. Οι έρευνες που έχουν δημοσιευτεί ως τώρα μελετούν κυρίως την μεταβολή που υφίστανται τα ενδομυϊκά λιποειδή γενικά, μέσα στα οποία περιλαμβάνονται διάφορα λιποειδή όπως, τα τριγλυκερίδια, τα διγλυκερίδια, τα κηραμίδια, διάφοροι λιπαροί εστέρες του ακετυλοσυνενζύμου Α κτλ, πριν και μετά από κάποια παρέμβαση απώλειας βάρους.

Οι έρευνες δίστανται ως προς τα αποτελέσματα. Οι περισσότερες βέβαια αναφέρουν μείωση στα ενδομυϊκά λιποειδή μετά από κάποιο πρόγραμμα απώλειας βάρους.

Ο Greco και οι συνεργάτες του (Greco et al, 2001) παρατήρησαν στατιστικά σημαντική μείωση στο ενδομυϊκό λίπος μετά από παρέμβαση απώλειας βάρους μέσω χοληδοχοπαγκρεατικής εκτροπής (επέμβαση περιοδικής δυσανορρόφησης λίπους) σε 8 παχύσαρκους εθελοντές (μέσος όρος απώλειας βάρους 33 ± 10 κιλά). Δεν διαπίστωσαν όμως το ίδιο στην άλλη ομάδα της έρευνας, η οποία περιελάμβανε 9 παχύσαρκους εθελοντές οι οποίοι ακολούθησαν μία υποθερμιδική δίαιτα (μέσος όρος απώλειας βάρους 14 ± 12 κιλά). Η διαφορά στην απώλεια βάρους μεταξύ των δύο ομάδων ήταν αρκετά μεγάλη με αποτέλεσμα να μπορούμε να πούμε ότι αυτό το γεγονός οδήγησε στα διαφορετικά αποτελέσματα.

Σε μία άλλη έρευνα (Gray et al, 2002) παρατήρησαν ότι μετά από επέμβαση γαστρικής παράκαμψης σε 6 σοβαρά παχύσαρκους ασθενείς ($\Delta\text{ΜΣ} = 52,2 \pm 2,5 \text{ kg/m}^2$), το περιεχόμενο των ενδομυϊκών λιποειδών μειώθηκε κατά 30% περίπου ($p < 0,05$). Πρέπει να σημειωθεί ότι και στην παρούσα έρευνα η απώλεια βάρους ήταν πολύ μεγάλη, αν αναλογιστεί κανείς ότι υπήρξε μείωση στον $\Delta\text{ΜΣ}$ κατά 47% περίπου ($p < 0,01$).

Αντίθετα, ο Malenfant και οι συνεργάτες του (Malenfant et al, 2000) δεν βρήκαν καμιά διαφορά στα ενδομυϊκά λιποειδή μετά από παρέμβαση απώλειας βάρους σε 6 παχύσαρκα άτομα. Η παρέμβαση περιελάμβανε αρχικά διατροφή ενεργειακού περιορισμού (μείωση 700 kcal / ημ) διάρκειας 15 εβδομάδων και μετά προπόνηση αντοχής μαζί με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος διάρκειας περίπου 20 εβδομάδων. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι είναι πολύ δύσκολο να επανέλθουν τα επίπεδα των ενδομυϊκού λίπους στα φυσιολογικά, τουλάχιστον με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Επιπλέον αναφέρουν ότι για να επιτευχθεί η μείωση στα ενδομυϊκά λιποειδή, η οποία ως γνωστόν συμβάλει στην βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης, ίσως απαιτείται μακροχρόνια παρέμβαση. Μία τέτοια παρέμβαση, ενδεχομένως θα έπρεπε να περιλαμβάνει δίαιτα σε συνδυασμό με σχετικά υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ώστε να βελτιωθεί η οξείδωση λίπους, σύμφωνα πάντα με τους μελετητές.

Επιπλέον, ο Tamura και οι συνεργάτες του (Tamura et al, 2005) εξέτασαν μεταξύ άλλων, την επίδραση της δίαιτας (διάρκειας 2 εβδομάδων) και της δίαιτας σε συνδυασμό με άσκηση στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών λιπιδίων. Συγκεκριμένα, 14 ασθενείς με διαβήτη τύπου II χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, μία ομάδα δίαιτας ($n=7$) και μία ομάδα δίαιτας σε συνδυασμό με άσκηση ($n = 7$). Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις πριν και μετά την παρέμβαση. Τα ενδομυϊκά λιποειδή μειώθηκαν κατά 19% στην ομάδα συνδυασμού δίαιτας – άσκησης ($p < 0,05$), ενώ δεν υπήρξε καμία αλλαγή στην άλλη ομάδα (μόνο δίαιτα). Επομένως, οι ερευνητές βρήκαν ότι σε δύο εβδομάδες δίαιτας σε συνδυασμό με άσκηση, τα ενδομυϊκά λιποειδή είχαν στατιστικά σημαντική μείωση, ενώ η δίαιτα από μόνη της, δηλαδή χωρίς την επίδραση της άσκησης, δεν είχε τα ίδια αποτελέσματα.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα παρατηρούμε ότι οι περισσότερες έρευνες, οι οποίες διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική μείωση στα ενδομυϊκά λιποειδή περιελάμβαναν πρωτόκολλα κατά τα οποία η απώλεια βάρους επιτεύχθηκε μέσω κάποιας επέμβασης και επομένως υπήρξε μεγάλη διαφορά στο σωματικό βάρος πριν και μετά την παρέμβαση.

Επιπλέον, στατιστικά σημαντική μείωση στο ενδομυϊκό περιεχόμενο των λιποειδών παρατηρήθηκε μετά από την επίδραση της δίαιτας σε συνδυασμό άσκησης. Η άσκηση ως γνωστόν, βελτιώνει την οξείδωση του λίπους με αποτέλεσμα να μην συσσωρεύεται αυτό ενδομυϊκά. Τελικά, ίσως μια μικρή απώλεια βάρους της τάξης των 8-10% του αρχικού σωματικού βάρους (μέσος όρος απώλειας 8,7% στην παρούσα έρευνα) η οποία επιτυγχάνεται μέσω μιας ήπιας διατροφικής παρέμβασης να μην επαρκεί για να μεταβάλει το ενδομυϊκό περιεχόμενο των λιποειδών. Από την άλλη, ίσως απλώς ο αριθμός του δείγματος που συμμετείχε στην παρέμβαση (n=4) να ήταν πολύ μικρός για μια τέτοια μεταβολή, δεδομένου του γεγονότος ότι το περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων μειώθηκε κατά 7 φορές μετά την παρέμβαση.

4.5 Ενδομυϊκά λιποειδή και ινσουλινοαντίσταση

Από αρκετές έρευνες έχει βρεθεί ότι η συσσώρευση των ενδομυϊκών λιποειδών σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση σε παχύσαρκους και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι η παρατηρούμενη ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων στην κατάσταση νηστείας. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι οι παχύσαρκοι οξειδώνουν λιγότερο λιπαρά οξέα σε φάση νηστείας από ότι οι τα υγιή λεπτά άτομα (Kelley et al, 1999). Στην παρούσα έρευνα τα ελεύθερα λιπαρά οξέα πλάσματος μειώθηκαν μεν αλλά η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Έτσι δεν μπορούμε να πούμε ότι η οξείδωση των λιπαρών οξέων αυξήθηκε ως αποτέλεσμα της απώλειας βάρους, κάτι που θα μπορούμε να συσχετιστεί με την βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης. Επιπλέον, ούτε από την ινσουλινοαντίσταση βγάλαμε κάποιο συμπέρασμα, διότι δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική μεταβολή σ' αυτή.

Όπως ήδη αναφέραμε δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στα ενδομυϊκά λιποειδή (τριγλυκερίδια και διγλυκερίδια) μετά την απώλεια βάρους, αν και υπήρξε μία μείωση κατά 7 φορές στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων. Από την άλλη προσπαθήσαμε να δούμε αν υπήρξε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στο περιεχόμενο του μυ σε λιποειδή με την ινσουλινοαντίσταση. Από την συσχέτιση δεν βρέθηκε κάποια σχέση ανάμεσα στην ινσουλινοαντίσταση και τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια ενώ εμφανίστηκε μία τάση συσχέτισης όσο αφορά την ινσουλινοαντίσταση και τα ενδομυϊκά διγλυκερίδια ($R^2=0,39$, $p=0,097$).

Αρκετές είναι οι έρευνες που αναφέρουν αρνητική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια και την ινσουλινοευαισθησία. Βέβαια υπάρχουν και έρευνες που δεν βρίσκουν συσχέτιση ανάμεσα στην συσσώρευση των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ο Pan και οι συνεργάτες του μελέτησαν τη σχέση ανάμεσα στην ινσουλινοαντίσταση και το περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων στον τετρακέφαλο μυ 38 μη διαβητικών ινδιάνων (ανδρών) της φυλής Pima (μία φυλή με τάση για παχυσαρκία και διαβήτη τύπου II) (Pan et al, 1997). Στην συγκεκριμένη έρευνα, η ινσουλινοευαισθησία μετρήθηκε με την τεχνική του υπερινσουλιναιμικού – ευγλυκαιμικού clamp και σχετίστηκε αντιστρόφως με το περιεχόμενο των τριγλυκεριδίων των σκελετικών μυών. Επομένως το αυξημένο περιεχόμενο τριγλυκεριδίων σχετίζονταν με μειωμένη ινσουλινοευαισθησία.

Ο Phillips και οι συνεργάτες βρήκαν ότι το αυξημένο ενδομυϊκό λίπος στο σκελετικό μυ 27 παχύσαρκων γυναικών συσχετιζόνταν με μειωμένη δράση της ινσουλίνης (Phillips et al, 1996). Σε μία άλλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 49 άνδρες βρέθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην ινσουλινοευαισθησία και το περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων ($r^2=0,16$, $p<0,005$) (Kriketos et al, 2002).

Από την άλλη πλευρά, ο Misra και οι συνεργάτες του (Misra et al, 2002) μελέτησαν χώρισαν 20 καυκάσιους εθελοντές σε 2 ομάδες. Η μία ομάδα περιελάμβανε 10 υγιείς άνδρες και η άλλη 10 ασθενείς άνδρες με διαβήτη τύπου II. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ενδομυϊκά λιποειδή ήταν δύο φορές υψηλότερα στους διαβητικούς σε σχέση με τους υγιείς αλλά δεν υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στα ενδομυϊκά λιποειδή και την ινσουλινοαντίσταση.

Αναφέρθηκε προηγουμένως ότι τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια από μόνα τους ίσως δεν έχουν αρνητικές μεταβολικές επιπτώσεις στον μυ, όπως έχει η μη επαρκής χρησιμοποίηση των λιπιδίων. Έτσι, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η αυξημένη ποσότητα ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων ίσως απλώς να υποδηλώνει την ύπαρξη άλλων μεταβολικών λίπους μέσα στο μυ, όπως οι λιπαροί εστέρες του ακετυλοσυνενζύμου Α (fatty acyl CoA), τα κηραμίδια και τα ενδομυϊκά διγλυκερίδια, οι οποίοι να σχετίζονται θετικά με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης (Kelley & Goodpaster, 2001). Εξάλλου, η συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων με την ινσουλινοαντίσταση δεν έχει επιβεβαιωθεί από όλες τις μελέτες.

Διάφορες έρευνες συνδέουν τα αυξημένο περιεχόμενο διγλυκεριδίων μέσα στο μυ με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης, παρά το γεγονός ότι δεν έχει βρεθεί κανένας μοριακός – βιοχημικός μηχανισμός που να συνδέει τα επίπεδα ενδομυϊκών διγλυκεριδίων με την ινσουλινοαντίσταση.

Ορισμένες έρευνες αναφέρουν ότι τα διγλυκερίδια, ενδιάμεσοι μεταβολίτες του μεταβολισμού των ενδομυϊκών λιποειδών, επηρεάζουν τις μεταβολικές οδούς του σήματος της ινσουλίνης μέσα στο μυ προκαλώντας ινσουλινοαντίσταση (Itani et al, 2000).

Σε ποντίκια, η έγχυση λιπών (ένα πειραματικό μοντέλο που μπορεί να προκαλέσει ινσουλινοαντίσταση) προκάλεσε την αύξηση των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων καθώς και αύξηση στην ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C. Επιπλέον, βρέθηκε ότι τα επίπεδα των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων σχετίζονταν με την ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C (Yu et al, 2002). Στην παραπάνω έρευνα, πραγματοποιήθηκε έγχυση λίπους σε ποντίκια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μετά από 3-4 ώρες έγχυσης λίπους υπήρξε αύξηση στα ενδομυϊκά διγλυκερίδια, αλλά όχι στα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια και τα κηραμίδια.

Τα παραπάνω ευρήματα έχουν επιβεβαιωθεί και στον άνθρωπο. Συγκεκριμένα σε μία έρευνα του Itani και των συνεργατών του (Itani et al, 2002), μελετήθηκε η πιθανότητα της συσχέτισης ανάμεσα στην ινσουλινοαντίσταση στο σκελετικό μυ και τις αλλαγές στο περιεχόμενο του μυ σε διγλυκερίδια και στην ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C σε 12 υγιείς άνδρες. Μετά από 6 περίπου ώρες έγχυσης λίπους, η ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C και η περιεκτικότητα του μυ σε διγλυκερίδια αυξήθηκε περίπου 4 φορές. Από την έρευνα φάνηκε μεταξύ άλλων, ότι η ινσουλινοαντίσταση που παρατηρείται στον ανθρώπινο μυ όταν αυξάνονται τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος σχετίζεται με το αυξημένο περιεχόμενο των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων αυξήσεων στην ενεργότητα διάφορων ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης C.

Συμπερασματικά, από πολλές έρευνες έχει επιβεβαιωθεί ότι η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με την συσσώρευση των ενδομυϊκών λιποειδών. Η σχέση της ινσουλινοαντίστασης με τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες. Τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια δεν φαίνεται να είναι η αιτία ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης αλλά ενδεχομένως αποτελούν την ένδειξη ότι άλλα μόρια ενδιάμεσα του μεταβολισμού των λιπών, μεταξύ άλλων

και των διγλυκεριδίων, συσσωρεύονται μέσα στο μυ και σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση.

4.6 Επίλογος

Συμπερασματικά, από την παρούσα πιλοτική μελέτη δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική μεταβολή στην συγκέντρωση των ελευθέρων λιπαρών οξέων πλάσματος, στην ινσουλινοαντίσταση ή στα ενδομυϊκά λιποειδή (τριγλυκερίδια και διγλυκερίδια) μετά από ένα ήπιο πιλοτικό πρόγραμμα απώλειας βάρους σε 4 παχύσαρκες γυναίκες, εκ των οποίων οι 3 είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και οι οποίες έχασαν κατά μέσο όρο το 8,7% του αρχικού σωματικού τους βάρους. Επιπλέον δεν υπήρξε καμία συσχέτιση ανάμεσα στα λιπίδια αίματος και τα ενδομυϊκά λιποειδή, αλλά ούτε ανάμεσα στο ολικό λιπώδη ιστό και τα ενδομυϊκά λιποειδή. Η ινσουλινοαντίσταση δεν συσχετίστηκε με το περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων ενώ υπήρξε μία τάση συσχέτισης ανάμεσα στην ινσουλινοαντίσταση και το περιεχόμενο των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων ($R^2=0,39$, $p=0,097$). Οφείλουμε να σημειώσουμε ότι παρά το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλλαγή στα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια μετά την παρέμβαση, υπήρξε μία μεγάλη μείωση κατά 7 φορές ($243,80 \pm 284,92$ πριν την παρέμβαση και $33,95 \pm 31,18$ nmol/mg ξηρού ιστού με $p>0,05$). Αυτό ίσως να υποδηλώνει ότι μεγαλύτερος αριθμός δείγματος θα οδηγούσε σε στατιστικά σημαντική μείωση στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων, μετά την εφαρμογή του συγκεκριμένου πιλοτικού προγράμματος απώλειας βάρους.

Επιπλέον, η τάση συσχέτισης που βρέθηκε ανάμεσα στο περιεχόμενο των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων και την ινσουλινοαντίσταση είναι αρκετά σημαντική αν αναλογιστεί κανείς το μικρό ποσοστό της απώλειας βάρους (8,7% του αρχικού σωματικού βάρους) και τον μικρό αριθμό του δείγματος. Ως πιλοτική, η συγκεκριμένη μελέτη συνεχίζεται και σύντομα θα υπάρχουν περισσότερα αξιόπιστα αποτελέσματα (με μεγαλύτερο αριθμό δείγματος) για να εξακριβωθεί αν ένα μικρό ποσοστό απώλειας βάρους της τάξης του 8-10% του αρχικού σωματικού βάρους μπορεί να μεταβάλει τα παραπάνω στοιχεία.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Alberti KG and Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 15:539-553, 1998.
- 2) Banerji M, Chaiken R, Gordon D, Lebowitz H: Does intra – abdominal adipose tissue in black men determine whether NIDDM is insulin – resistant or insulin – sensitive? *Diabetes.* 44: 141 – 146, 1995.
- 3) Bergstrom J: Muscle electrolytes in man. *Scan J Clin Lab Med* 14:511-513, 1962.
- 4) Blaak EE, Wagenmakers AJ, Glatz JF, Wolffenbuttel BH, Kemerink GJ, Langenberg CJ, Heidendal GA, and Saris WH: Plasma FFA utilization and fatty acid-binding protein content are diminished in type 2 diabetic muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 279: E146-154, 2000.
- 5) Blaak EE, Wolffenbuttel BH, Saris WH, Pelsers MM, and Wagenmakers AJ: Weight reduction and the impaired plasma-derived free fatty acid oxidation in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 1638-1644, 2001.
- 6) Bonora E. Relationship between regional fat distribution and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24 Suppl 2:S32-35, 2000.
- 7) Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al: Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23:57-63, 2000.
- 8) Cases JA and Barzilai N: The regulation of body fat distribution and the modulation of insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24 Suppl 4: S63-66, 2000.
- 9) Crouter SE, Schneider PL, Karabulut M, Bassett DR, Jr: Validity of 10 electronic pedometers for measuring steps, distance, and energy cost. *Med Sci Sports Exerc.* 35: 1455-1460, 2003.
- 10) Deakin V. Measuring nutritional status of athletes: clinical and research perspectives. In: Burke L. and Deakin V. eds, *Clinical Sports Nutrition*, 2nd ed. McGraw-Hill, Australia, 2000.
- 11) DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 237: E214-223, 1979.
- 12) Despres JP: Abdominal obesity as important component of insulin - resistance syndrome (Review). *Nutrition.* 9: 452 – 459, 1993.

- 13) Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen KD, Hundal R, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI: Effect of free fatty acids on IRS – 1 associated PI – 3 kinase activity. *J Clin Invest.* 103: 253 – 259, 1999.
- 14) Dyck DJ, Peters SJ, Glatz J, Gorski J, Keizer H, Kiens B, Liu S, Richter EA, Spriet LL, van der Vusse GJ, Bonen A: Fractional differences in lipid metabolism in resting skeletal muscle of various fiber type. *Am J Physiol.* 271: E340 – E351, 1997.
- 15) Eriksson KF, Lindgarde F: Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia.* 34: 891-898, 1991.
- 16) Evans WJ, Phinney SD, Young VR: Suction applied to a muscle biopsy maximizes sample size. *Med Sci Sports Exerc.* 14: 101-102, 1982.
- 17) Ferreira LD, Pulawa KL, Jensen DR, and Eckel RH: Overexpressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance. *Diabetes.* 50: 1064-1068, 2001.
- 18) Folch J, Lees M, G.H.S. S: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem.* 226: 497-509, 1957.
- 19) Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al: Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care.* 27 Suppl 1: S36-46, 2004.
- 20) Gan, SK, Kriketos AD, Ellis BA, Thompson CH, Kraegen EW, Chisholm DJ: Changes in aerobic capacity and visceral fat but not myocyte lipid levels predict increased insulin action after exercise in overweight and obese men. *Diabetes Care.* 26: 1706 - 1713, 2003.
- 21) Gollnick PD, Saltin B: Significance of skeletal muscle oxidative enzyme enhancement with endurance training. *Clin Physiol.* 2: 1 – 12, 1982.
- 22) Goodpaster, BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL: Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes.* 48: 839 - 847, 1999.
- 23) Goodpaster BH, He J, Watkins S, and Kelley DE: Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 5755-5761, 2001.
- 24) Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE: Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes.* 46:1579-1585, 1997.
- 25) Goodpaster BH, Theriault R, Watkins SC, Kelley DE: Intramuscular lipid content increased in obesity and decreased by weight loss. *Metabolism.* 49: 467-472, 2000.

- 26) Gray RE, Tanner CG, Pories WJ, MacDonald KG, Houmard JA: Effect of weight loss on muscle lipid content in morbidly obese subjects. *Am J Endocrinol Metab.* 284: E726 – E732, 2003.
- 27) Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, Granzotto M, Vettor R, Camastra S, and Ferrannini E: Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes.* 51: 144-151, 2002.
- 28) Griffin ME, Marcucci M, Cline GN, Bell B, Barucci N, Lee D, Goodyear L, Kragen EW, White M, Shulman G: Free fatty acids induced insulin resistance is associated with activity of PKCO and alterations in insulin signaling cascade. *Diabetes.* 48: 1270 – 1274, 1999.
- 29) Guo Z: Triglyceride content in skeletal muscle: variability and the source. *Anal Biochem.* 296: 1-8, 2001.
- 30) Guo Z, Mishra P, Macura S: Sampling the intramyocellular triglycerides from skeletal muscle. *J Lipid Res.* 42: 1041-1048, 2001.
- 31) He J, Goodpaster BH, Kelley DE: Effects of weight loss and physical activity on muscle lipid content and droplet size. *Obes Res.* 12: 761-769, 2004.
- 32) He J, Watkins S, Kelley DE: Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type in type 2 diabetes and obesity. *Diabetes.* 50: 817 – 823, 2001.
- 33) Houmard JA, Tanner CJ, Yu C, Cunningham PG, Pories WJ, MacDonald KG, Shulman GI: Effect of weight loss on insulin sensitivity and intramuscular long – chain fatty acyl – CoAs in morbidly obese subjects. *Diabetes.* 51: 2959 – 2963, 2002.
- 34) Hulver MW and Dohm GL: The molecular mechanism linking muscle fat accumulation to insulin resistance. *Proceedings of the Nutrition Society.* 63: 375-380, 2004.
- 35) Hultquist CN, Albright C, Thompson DL: Comparison of walking recommendations in previously inactive women. *Med Sci Sports Exerc.* 37: 676-683, 2005.
- 36) Hunter SJ and Garvey WT: Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med.* 105: 331-345, 1998.
- 37) Hurley BF, Nemeth PM, Martin WH, Hagberg JM, Dalsky GP, Holloszy JO: Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training. *J Appl Physiol.* 60: 562 – 567, 1986.
- 38) Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G: Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IκB-α. *Diabetes.* 51: 2005-2011, 2002.

- 39) Itani SI, Zhou Q, Pories WJ, McDonald KG, Dohm GL: Involvement of protein kinase C in human skeletal muscle insulin resistance and obesity. *Diabetes*. 49: 1353-1358, 2000.
- 40) Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, and Porte D, Jr: Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr*. 131: 354S-360S, 2001.
- 41) Kaluzny MA, Duncan LA, Merritt MV, Epps DE: Rapid separation of lipid classes in high yield and purity using bonded phase columns. *J Lipid Res*. 26: 135-140, 1985.
- 42) Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, and Simoneau JA: Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am J Physiol*. 277: E1130-1141, 1999.
- 43) Kelley DE, Goodpaster BH: Skeletal muscle triglyceride, an aspect of regional adiposity and insulin resistance. [Lipid and insulin resistance: The role of fatty acid metabolism and fuel partitioning: Part IV. Muscle lipid metabolism in obesity and type – 2 diabetes. *Ann NY Acad Sci*. 967: 135 – 145, 2002.
- 44) Kelley DE: Skeletal muscle triglyceride, an aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care*. 24: 933 – 941, 2001.
- 45) Kelley DE, Mandarino LJ: Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance. *Diabetes*. 49: 677 – 683, 2000.
- 46) Kelley, DE, Wing R, Buonocore C, Sturis J, Polonsky K, Fitzsimmons M: Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin – dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 77: 1287-1293, 1993.
- 47) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 346: 393-403, 2002.
- 48) Kriketos AD, Furler SM, Gan SK, Poynten AM, Chisholm DJ, Campbell LV: Multiple indexes of lipid availability are independently related to whole body insulin action in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 88: 793 – 798, 2003.
- 49) Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A: Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 23:201-229, 2002.
- 50) Malenfant P, Tremblay A, Doucet E, Imbeault P, Simoneau JA, and Joanisse DR: Elevated intramyocellular lipid concentration in obese subjects is not reduced after diet and exercise training. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 280: E632-639, 2001.
- 51) Marchesini G, Brizi M, Morselli – Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N: Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 107: 450 – 455, 1999.

- 52) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28: 412-9, 1985.
- 53) Mayer – Davis EJ, D’Agostino R Jr, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, Bergman RN: Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*. 279: 669 – 674, 1998.
- 54) McGarry JD, Brown NF: The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system: from concept to molecular analysis. *Eur J Biochem*. 224: 1 – 14, 1997.
- 55) Mensink M, Blaak EE, Corpeleijn E, Saris WH, de Bruin TW, Feskens EJ: Lifestyle intervention according to general recommendations improves glucose tolerance. *Obes Res*. 11: 1588-1596, 2003.
- 56) Misra A, Sinha S, Kumar M, Jagannathan NR, Pandey RM: Proton magnetic resonance spectroscopy of soleus muscle in non - obese healthy and type 2 diabetic Asian northern Indian males: high intramyocellular lipid content correlates with excess body fat and abdominal obesity. *Diabet Med*. 20: 361 – 367, 2003.
- 57) Morrison WR, Smith LM: Preparation of fatty acid methyl esters and dimethylacetals from lipids with boron fluoride/methanol. *J Lipid Res*. 5: 600-608, 1964.
- 58) Pan XR, Li GW, Hu YH, et al: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 20: 537-544, 1997.
- 59) Pan DA, Lillioja S, Kriketos DA, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, Jenkins AB, and Storlien LH: Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*. 46: 983 - 988, 1997.
- 60) Pan DA, Lillioja S, Milner MR et al: Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action. *J Clin Invest*. 96: 2802 - 2808, 1995.
- 61) Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al: Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama*. 273: 402 - 407, 1995.
- 62) Peter P, Nuttall SL, and Kendall MJ. Insulin resistance--the new goal! *J Clin Pharm Ther*. 28: 167-174, 2003.
- 63) Petersen KF and Shulman GI: Etiology of insulin resistance. *Am J Med*. 119 (5A): 10S – 16S, 2006.
- 64) Phillips DI, Caddy S, Ilic V, Fielding BA, Frayn KN, Borthwick AC, Taylor R: Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism*. 45: 947 – 950, 1996.

- 65) Reinauer H, Home PD, Kanagasabapathy AS, and Heuck CC: Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*. 2002.
- 66) Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, Wolfe RR: Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol*. 265: E380 – E391, 1993.
- 67) Saltin B, Gollnick PD: Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. In *Handbook of Physiology*. Section 10: Skeletal muscle. Peachey LD, Adrian R, Geiger SR, Eds. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983, p. 555 – 632.
- 68) Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, et al: Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 27 Suppl 1: S47-54, 2004.
- 69) Shetty PS, Henry CJ, Black AE, Prentice AM: Energy requirements of adults: an update on basal metabolic rates (BMRs) and physical activity levels (PALs). *Eur J Clin Nutr*. 50 Suppl 1: S11-23, 1996.
- 70) Simoneau JA, Kelley DE: Altered skeletal muscle glycolytic and oxidative capacities contribute to insulin resistance in NIDDM. *J Appl Physiol*. 83: 166 – 171, 1997.
- 71) Simoneau JA, Veerkamp JH, Turcotte LP, and Kelley DE: Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. *Faseb J*. 13: 2051-2060, 1999.
- 72) Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ, Savoye M Rothman DL, Shulman GI, Caprio S: Assessment of skeletal muscle triglyceride by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescent. *Diabetes*. 51: 1022 – 1027, 2002.
- 73) Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, Choi JB, Watada H, Niwa M, Kinoshita J, Ooka A, Kumashiro N, Igarashi Y, Kyogoku S, Maehara T, Kawasumi M, Hirose T, Kawamori R: Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 90 (6): 3191-3196, 2005.
- 74) Tudor-Locke C, Bassett DR, Jr: How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med*. 34: 1-8, 2004.
- 75) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 344: 1343-1350, 2001.
- 76) Turcotte LP: Fatty acid binding proteins and muscle lipid metabolism in skeletal muscle. In *Biochemistry of Exercise*. Haggreaves M, Ed. Champaign, IL, Human Kinetics, 1999, p. 210 -215.

- 77) Wendling PS, Peters SJ, Heigenhauser GJ, Spriet LL: Variability of triacylglycerol content in human skeletal muscle biopsy samples. *J Appl Physiol.* 81: 1150-1155, 1996.
- 78) WHO. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. *World Health Organization, Geneva, 3-5 June 1997*, 1997.
- 79) World Health Organization, Obesity and Overweight. www.who.org. 2003.
- 80) World Health Organization, Process for a Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. www.who.org. 2003.
- 81) World Health Organization, Screening for Type II Diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. *World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Management, Geneva*. 2003.
- 82) World Health Organization, The Cost of Diabetes, Fact Sheet No 236. www.who.org. 2002.
- 83) Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim JK, Cushman SW, Cooney GJ, Atcheson B, White MF, Kraegen EW, Shulman GI: Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem.* 277 (52): 50230-50236, 2002.